

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/06/2019.

**Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**

**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**

**Efeitos da suplementação de taurina associada  
ao treinamento aeróbico intervalado sobre a  
concentração de irisina, o gasto energético e a  
composição corporal de mulheres obesas**

**Gabriela Batitucci Miranda**

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-graduação em  
Alimentos e Nutrição para obtenção  
do título de Mestre em Alimentos e  
Nutrição.

Área de concentração: Ciências  
Nutricionais.

Orientador (a): Profa. Dra. Ellen  
Cristini de Freitas.

Araraquara

2017

**Efeitos da suplementação de taurina associada  
ao treinamento aeróbico intervalado sobre a  
concentração de irisina, o gasto energético e a  
composição corporal de mulheres obesas**

**Gabriela Batitucci Miranda**

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-graduação em  
Alimentos e Nutrição para obtenção  
do título de Mestre em Alimentos e  
Nutrição.

Área de concentração: Ciências  
Nutricionais.

Orientador (a): Profa. Dra. Ellen  
Cristini de Freitas.

Araraquara

2017

### Ficha Catalográfica

Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

**M672e** Miranda, Gabriela Batitucci  
Efeitos da suplementação de taurina associada ao treinamento aeróbico intervalado sobre a concentração de irisina, o gasto energético e a composição corporal de mulheres obesas / Gabriela Batitucci Miranda. – Araraquara, 2017.  
68 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição.  
Área de Pesquisa e Desenvolvimento em Ciências Nutricionais.

Orientadora: Ellen Cristini de Freitas.

1. Obesidade. 2. Irisina. 3. Taurina. 4. Treinamento aeróbico. 5. Gasto energético. I. Freitas, Hellen Cristini de, orient. II. Título.

**CAPES: 50700006**

Dedicatoria

GABRIELA BATITUCCI MIRANDA

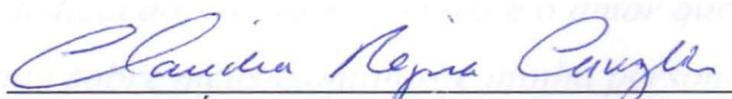
**Efeitos da suplementação de taurina associada ao treinamento físico de alta intensidade sobre os níveis de irisina, o gasto energético e a composição corporal de mulheres obesas**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Mestra em Alimentos e Nutrição

Araraquara, 27 de junho de 2017.

BANCA EXAMINADORA

  
\_\_\_\_\_  
ELLEN CRISTINI DE FREITAS

  
\_\_\_\_\_  
CLÁUDIA REGINA CAVAGLIERI

  
\_\_\_\_\_  
MARCELO PAPOTI

## Dedicatória

*Dedico este trabalho aos meus pais, Eloisa e Antônio Joaquim, sem a coragem, a dedicação, os ensinamentos e o amor que plantaram rotineiramente sobre meus caminhos e minha personalidade, eu jamais colheria todo e qualquer fruto.*

## **Agradecimentos**

Primeiramente, agradeço à Deus por iluminar meus passos, minhas decisões, por toda sabedoria, discernimento que me ampararam nessa trajetória e por concluir mais um resultado de minhas escolhas.

Aos meus pais, por toda generosidade, amor e confiança que depositam em mim. Minha mãe por ser o alicerce das dores, das alegrias, das conquistas, dos desafios, o meu maior apoio. Meu pai, meu anjo da guarda, aquele que jamais me permitiu desistir ou ignorar nada que pertença a um sonho ou um simples desejo. Assim como eu nem você nunca desistimos da sua vida meio à enfermidade, cada dia de mestrado somava um dia da sua luta e como foi intenso vivenciar toda a sua fortaleza frente aos seus, aos nossos desafios ... daria tudo para estar aqui, tenho certeza que está feliz por mim!

Agradeço às minhas irmãs Viviane e Vanessa, exemplos de perseverança e dedicação, por sempre me impulsionarem a buscar o melhor para mim. Também o meu muito obrigado ao meu companheiro Marcos, por todo apoio e paciência.

Meus sinceros agradecimentos à Profa. Ellen Cristini de Freitas, pela oportunidade em trabalharmos juntas, pela troca de experiências, confiança, pelo profissionalismo, paciência e por valorizar cada evolução minha no decorrer desses anos, confiando-me trabalhos desafiadores.

À todos os colegas conhecidos ou não que voluntariamente, disponibilizaram tempo, atenção e boa vontade em todos os momentos de coleta (testes físicos, coleta de lactato, reuniões, materiais de apoio); não arriscaria mencionar nomes, foram várias pessoas, cada uma com uma contribuição diferente e todas extremamente importantes para o andamento do trabalho. O meu muito obrigado por todo zelo, cuidado e prestatividade para que tudo funcionasse muito bem. E assim se fez!

Aos meus colegas de laboratório (Priscila, Milena, Sara, Camila, Flávia e Bryan) por não medirem esforços em ajudar, em compartilhar conhecimento e olhar científico; por tentarem me equilibrar emocionalmente quando os

problemas surgiam, ao mesmo tempo vivenciamos juntos minha alegria em finalizar cada etapa desse trabalho. Expresso aqui as minhas sinceras admirações.

Sem dúvidas, agradeço muito aos alunos de iniciação científica (Daniel, Murilo e Beatriz) que participaram desse trabalho e alguns desenvolveram seus projetos, obrigada por toda dedicação, comprometimento e parceria desde o início.

Aos amigos e profissionais de educação física, Jonatas e Camila, que me proporcionaram discussões valiosas sobre a modalidade estudada, por participarem assiduamente de cada detalhe do período de intervenção, por toda responsabilidade, respeito e comprometimento, não só comigo e com os trabalhos, mas especialmente com cada voluntária. À Camila, pela parceria, por toda ajuda indispensável nas avaliações realizadas no Hospital das Clínicas. Enfim, agradeço aos dois, por tornarem os dias de treino mais alegres e me proporcionarem a segurança necessária para crer que tudo correria bem dentro da piscina.

Especialmente à todas as voluntárias que participaram desse trabalho, pelo cumprimento das atividades propostas, coletas, testes, avaliações; pela seriedade no trabalho, a qual eu sempre procurei transmitir a vocês e foi recíproco; por me tratarem com muito carinho, respeitando minhas limitações e também as do próprio trabalho.

Também agradeço às enfermeiras (Rosário, Flávia, Marília, Lucimara e Bruna) que participaram voluntariamente das coletas de sangue e se dedicaram para que os diferentes tempos de coleta pudessem acontecer.

Aos técnicos de laboratório pela parceria essencial nas minhas análises. Ao técnico Gilberto Padovan (Giba) por compartilhar muito da sua experiência e conhecimentos sobre HPLC. À técnica Giuliana Bertozzi (Giu) por toda colaboração nas análises de irisina, toda competência e conhecimento sobre o método, não poupando energia, tempo e paciência para transmitir e esclarecer tudo com muito carinho e atenção.

Sou muito grata aos professores Júlio Sérgio Marchini, Márcia Varella Franco, Eduardo Ferrioli, Karina Pfrimer e alunas, por abrirem as portas da

Faculdade de Medicina, dos laboratórios de espectrometria de massa e de nutrição e metabolismo; e me proporcionarem o contato com metodologias refinadas e muito interessantes de trabalhar.

Não poderia deixar de agradecer ao Prof. Papoti que sempre esteve à disposição para esclarecer dúvidas ou elogiar os trabalhos e apontar possíveis falhas. Obrigada por sua participação (voluntária) inesperada na coleta inicial de lactato, por compartilhar sua experiência e nos trazer segurança naquele momento.

À Profa. Juliana Campos pela colaboração essencial nas análises estatísticas; agradeço toda paciência e por ter sido tão especial comigo em vários momentos que vivi durante o mestrado. À querida Sara, por sempre acolher minhas dúvidas estatísticas com tanto carinho, boa vontade e zelo. Também ao colega Carlos Kalva por toda troca de conhecimentos, todo tempo dispendido, por tanta competência estatística e acadêmica; suas contribuições agregaram muito na minha visão geral do trabalho.

Ao meu colega de linha de pesquisa, Ivan Bonfante, por todas as conversas, raciocínio crítico e troca de conhecimentos sobre diversos aspectos relacionados à irisina; obrigada por contribuir desde o início com a construção do que hoje eu conheço sobre essa molécula.

Por fim e não menos importante, agradeço à Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, por abrir as portas para que esse momento acontecesse e à Escola de Educação Física e Esporte da USP por toda infraestrutura disponibilizada em meu trabalho.

Ao apoio financeiro da CAPES.

À todos os envolvidos na construção, no desenvolvimento e finalização desse trabalho, que possamos colher bons frutos!

## *Epígrafe*

---

*“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é aquele que faz as verdadeiras perguntas”*

*Claude Lévi-Strauss*

*“A força não provém da capacidade física. Provém de uma vontade indomável”*

*Mahatma Gandhi*

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar os efeitos da suplementação de taurina associada ao treinamento aeróbico intervalado sobre as concentrações plasmáticas de irisina, o gasto energético, a composição corporal e aptidão física, em mulheres obesas. **Métodos:** Participaram do estudo 22 mulheres com idade entre 25 a 45 anos, sedentárias, classificadas com obesidade grau I (IMC  $\geq 30$ – $\leq 35$  Kg/m<sup>2</sup>) e sem comorbidades. Os sujeitos foram submetidos a um treinamento aeróbico intervalado de alta intensidade por 8 semanas, sendo 3x/semana e duração de 50 minutos. Foram suplementados com 3g de taurina ou placebo e divididos em 2 grupos: grupo controle (GC) e grupo taurina (GTAU). As avaliações do consumo alimentar, do Gasto Energético de Repouso (GER) por calorimetria indireta, da composição corporal por óxido de deutério, as medidas antropométricas, análise plasmática de taurina por HPLC, de irisina por Multiplex e variáveis de aptidão física, foram realizadas pré e pós intervenção. Os resultados foram expressos em média e desvio padrão e aplicado o teste da ANOVA *two way* medidas repetidas modelo misto, com *post hoc* Sidak, para constatar as diferenças e interações estatísticas ( $p < 0.05$ ). **Resultados:** Houve manutenção na composição corporal, nas medidas antropométricas e no consumo alimentar, enquanto que o GER aumentou após 8 semanas de treinamento físico ( $p < 0.001$ ) independente da suplementação. A carga de treinamento foi igual para ambos os grupos (TRIMP:  $p = 0.225$ ) e variou ao longo da intervenção (Monotonia:  $p = 0.545$ ). Houve melhora significativa na capacidade aeróbica ao realizar um teste de esforço máximo ( $p = 0.011$ ) em ambos os grupos. A concentração de irisina circulante aumentou 60 minutos após o exercício apenas no GTAU ( $p < 0.001$ ) e nos demais momentos, basal ( $p = 0.001$ ) e imediatamente ( $p = 0.011$ ) após o exercício, houve aumento entre os tempos pré e pós. **Conclusão:** O presente estudo mostrou que a suplementação crônica de taurina quando associada à um treinamento aeróbico intervalado, possivelmente modula de forma positiva as concentrações plasmáticas de irisina até 60 minutos após o exercício. Além disso, o treinamento aplicado foi capaz de elevar o GER e promover melhora na aptidão física em mulheres adultas com obesidade.

**Palavras-chave:** Obesidade. Irisina. Taurina. Treinamento aeróbico. Gasto energético.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the effects of taurine supplementation associated with interval aerobic training on plasma irisin concentrations, energy expenditure, body composition and physical fitness in obese women. **Methods:** Twenty-two women aged 25 to 45 years, sedentary, with grade I obesity (BMI  $\geq 30$ -35 kg / m<sup>2</sup>) and without comorbidities participated in the study. The subjects underwent a high intensity interval aerobic training for 8 weeks, being 3x / week and duration of 50 minutes. Were supplemented with 3g of taurine or placebo and divided into 2 groups: control group (CG) and taurine group (GTAU). Assessment of dietary intake, Resting Energy Expenditure (GER) by indirect calorimetry, body composition by deuterium oxide, anthropometric measurements, HPLC plasma analysis of taurine, multiplex irisin and physical fitness variables were performed And post intervention. The results were expressed as mean and standard deviation and applied the ANOVA test two way repeated measures mixed model, with post hoc Sidak, to verify differences and statistical interactions ( $p < 0.05$ ). **Results:** Body composition, anthropometric measures and food consumption were maintained, whereas GER increased after 8 weeks of physical training ( $p < 0.001$ ) independent of supplementation. The training load was the same for both groups (TRIMP:  $p = 0.225$ ) and varied throughout the intervention (Monotonia:  $p = 0.545$ ). There was a significant improvement in aerobic capacity when performing a maximal stress test ( $p = 0.011$ ) in both groups. The concentration of circulating irisin increased 60 minutes after exercise only in GTAU ( $p < 0.001$ ) and at other times, baseline ( $p = 0.001$ ) and immediately ( $p = 0.011$ ) after exercise, there was an increase between pre and post time. **Conclusion:** The present study showed that chronic supplementation of taurine when associated with interval aerobic training possibly positively modulates the plasma concentrations of irisin up to 60 minutes after exercise. In addition, the training applied was able to raise GER and promote improvement in physical fitness in obese adult women.

**Key-words:** Obesity. Irisin. Taurine. Aerobic training. Energy expenditure.

## Lista de abreviaturas e siglas

ANOVA = análise de variância

CC = circunferência da cintura

CQ = circunferência do quadril

CDO = cisteína dioxigenase

DWR = *Deep Water Running*

EROs = espécies reativas de oxigênio

FNDC5 = Fibronectina de tipo III, proteína com conteúdo de domínio 5

FC = frequência cardíaca

FC<sub>máx</sub> = frequência cardíaca máxima

FCR = frequência cardíaca de reserva

FC<sub>rep</sub> = frequência cardíaca de repouso

GC = grupo controle

GTAU = grupo taurina

GLUT4 = transportador de glicose

GER = gasto energético de repouso

HPLC = Cromatografia líquida de alta *performance*

IMC = índice de massa corporal

MLG = massa livre de gordura

MAPK = proteínas kinases ativada por mitógeno

PGC1 –  $\alpha$  = co-ativador do proliferador de peroxisoma gama do receptor 1 alfa

PSE = percepção subjetiva de esforço

QR = quociente respiratório

SM = síndrome metabólica

TAB = tecido adiposo branco

TABe = tecido adiposo bege

TAM = tecido adiposo marrom

TRIMP = impulso ou carga de treinamento

UCP 1 = Proteína desacopladora mitocondrial 1

VO<sub>2</sub> máx. = volume máximo de oxigênio

$\eta^2$  = Eta Quadrado (*effect size* para ANOVA)

## Sumário

RESUMO	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
SUMÁRIO	11
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	26
2 CAPÍTULO 1	27
2.1 Resumo	28
2.2 Introdução	29
2.3 METODOLOGIA	28
2.3.1 Participantes	28
2.3.2 Delineamento experimental	28
2.3.3 Suplementação de taurina	30
2.3.4 Coleta de sangue	30
2.3.5 Protocolo de treinamento	31
2.3.6 Teste de esforço máximo	32
2.3.7 Avaliação antropométrica	33
2.3.8 Avaliação do consumo alimentar	33
2.3.9 Avaliação do Gasto Energético de Repouso (GER)	33
2.3.10 Avaliação da composição corporal	34
2.3.11 Análise de taurina	34
2.3.12 Análise de irisina	34
2.3.13 Análise estatística	34
2.4 RESULTADO	35
2.5 DISCUSSÃO	37
2.6 CONCLUSÃO	43
2.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
2.8 TABELAS E FIGURAS	51
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

## **Introdução**

A obesidade é uma desordem metabólica desenfreada, silenciosa e que acarreta diversos prejuízos em órgãos e sistemas (1). Pesquisadores apontam números alarmantes da doença com mais de 2,1 bilhões de pessoas, cerca de 30% da população mundial, que apresentam excesso de peso ou obesidade, podendo alcançar prevalências ainda maiores até 2030 e sérios impactos na economia global (2), caso a trajetória epidêmica da doença se mantenha.

Caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, a obesidade é uma doença crônica multifatorial, prevalente em países desenvolvidos e em desenvolvimento (3), é fortemente vinculada à natureza sedentária da vida moderna pós-industrial (2) e ao consumo frequente de alimentos de alta densidade energética, ricos em açúcar, gordura e pobres em fibras (4), os quais são amplamente disponíveis e acessíveis à população.

Padrões e comportamentos alimentares, bem como um ambiente obesogênico e estilo de vida sedentário, são aspectos relacionados às principais causas da obesidade e comorbidades associadas (5).

O tecido adiposo de indivíduos obesos encontra-se hipertrofiado, o que acarreta na infiltração e ativação de macrófagos responsáveis pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, na menor vascularização e oxigenação do tecido. Esses malefícios favorecem o desenvolvimento de moléstias metabólicas secundárias ao ganho de peso, prejudicando a comunicação entre órgãos e sistemas, causa importante para resistência à insulina e eventos ateroscleróticos (6, 7).

A combinação da obesidade com a inatividade física representa um fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis e riscos metabólicos como o diabetes mellitus tipo 2, já que o acúmulo de gordura visceral acarretado pela falta de exercícios, bem como de uma dieta de elevada densidade energética, refletem o estilo de vida moderno, favorecendo assim, o desenvolvimento do processo inflamatório sistêmico de baixo grau (8).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o sedentarismo ainda é um problema preocupante que aumenta os riscos de mortalidade, sendo mais prevalente entre as mulheres (3). Pensando na promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, é sabido que os exercícios físicos possuem esse papel e representam uma ferramenta importante no combate à obesidade (9-11).

O exercício físico é reconhecido como uma estratégia para prevenir a acumulação de adiposidade visceral, melhorar o metabolismo lipídico e perfil de aminoácidos, além de apresentar capacidade anti-inflamatória na obesidade (12-14). Somado à tais benefícios o exercício físico também contribui com o aumento do gasto energético diário, uma vez que este encontra-se continuamente diminuído em condições de sobrepeso e obesidade, devido ao balanço energético positivo (10).

Dessa forma, o treinamento aeróbico intervalado de alta intensidade tem demonstrado efeitos promissores sobre a composição corporal, o gasto energético e melhora na capacidade aeróbica (15, 16).

O delineamento experimental de Willis et al. (2012) buscaram comparar o treinamento aeróbico (65-80% VO<sub>2</sub>) com o treinamento de força (3x/semana, 8-12 repetições) e a combinação de ambos em adultos sedentários com obesidade ou sobrepeso, por um período de 8 meses. Os autores encontraram redução significativa na circunferência da cintura, peso e gordura corporal quando submetidos somente ao treinamento aeróbico e também combinado, no entanto o treinamento de força não resultou em grandes mudanças quando aplicado isoladamente (15).

Dentre os treinamentos de *endurance*, as modalidades aquáticas também encontram destaque na literatura científica. Entretanto, ainda existem poucos estudos que exploram os exercícios realizados na água como um instrumento atrativo para a população obesa (17).

O *Deep Water Running* (DWR) é uma corrida em piscina profunda, com uso de um colete flutuador fixado à cintura realizando uma corrida sem tocar os pés no fundo da piscina (19).

O treinamento tem sido caracterizado como uma estratégia efetiva na melhora das condições cardiorrespiratórias e vantajosa para a população com obesidade, uma vez que favorece uma maior adesão ao treinamento, apresenta menores impactos sobre às articulações, menores riscos de lesões, além de ganhos em flexibilidade, equilíbrio e força e melhorias na capacidade aeróbica de indivíduos obesos, eutróficos ou idosos (18-23).

Singh SP e Lal (2012) observaram que 8 semanas de DWR (3x/semana) de intensidade moderada a alta, acarretou em uma melhora

significativa no desempenho aeróbico de atletas amadores, sugerindo que a modalidade possa ser complementar aos treinos fora da água (20).

Além disso, recentemente foram encontrados efeitos promissores do DWR na obesidade, ao reduzir significativamente o peso corporal, o IMC, circunferência da cintura, gordura corporal e marcadores de peroxidação lipídica, além do aumento na taxa metabólica de repouso após 26 sessões de treinamento (50-75%  $VO_{2max}$ ), 5x/semana com duração de 60 minutos, em mulheres obesas sedentárias (24).

Outros pesquisadores também encontraram resultados similares à essas evidências, ao observarem redução na gordura corporal e melhora na qualidade de vida em mulheres obesas submetidas a 12 semanas de DWR (19).

Baseado na necessidade de medidas emergenciais que possam atenuar o avanço da obesidade e prevenir comorbidades associadas, a prática de exercícios físicos é uma das ferramentas primordiais para que de fato isso ocorra. Sendo assim, exercícios aeróbicos de alta intensidade tem demonstrado efeitos vantajosos a longo prazo sobre o sedentarismo e o excesso de peso, inclusive por serem capazes de modular a liberação de miocinas responsáveis por mecanismos anti-obesidade.

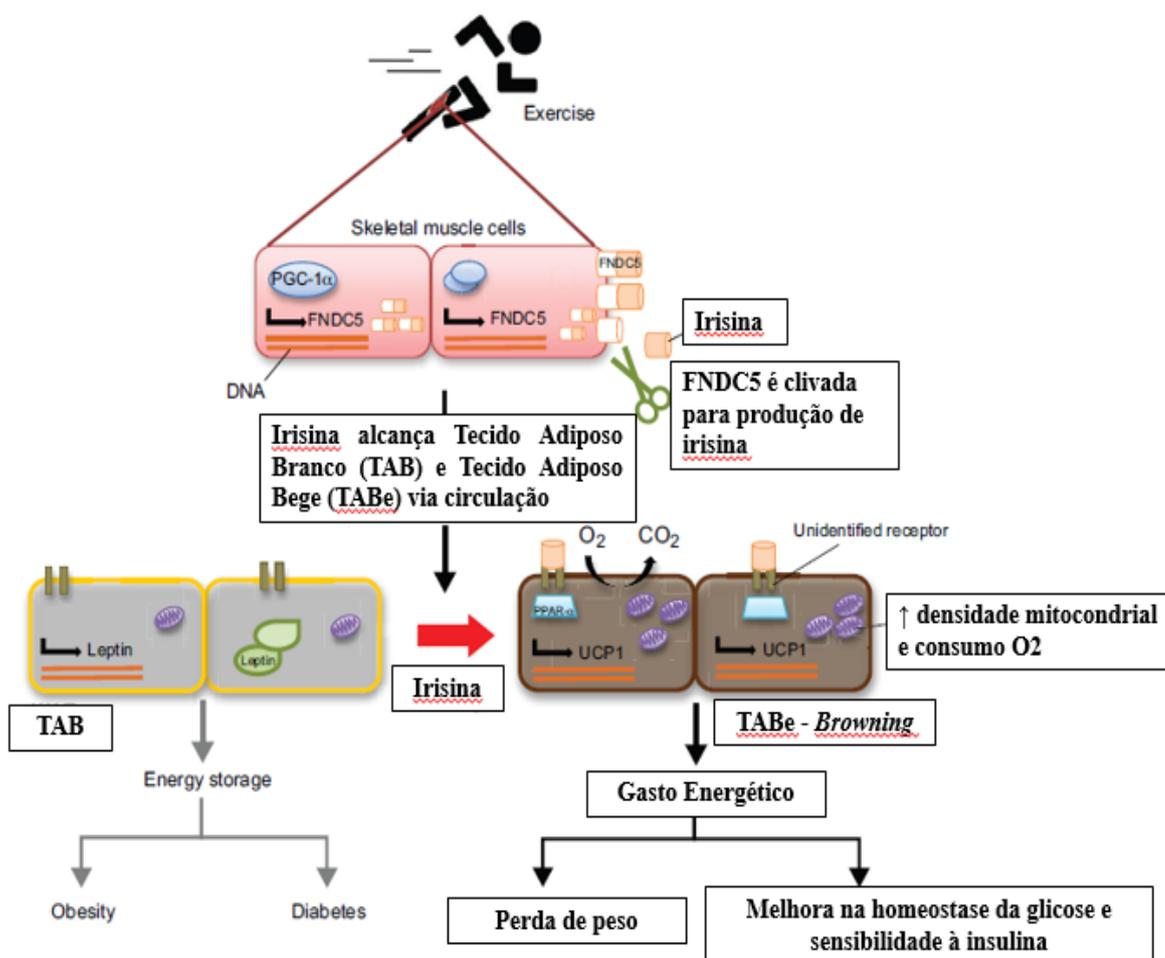
- **Irisina: aspectos gerais e metabolismo**

Considerando as contribuições que os exercícios físicos oferecem, bem como a necessidade clara por medidas que retardem o crescimento ascendente da obesidade, a comunidade científica desde 2012 tem

demonstrado grande interesse por uma molécula secretada tanto no músculo (25) como no tecido adiposo subcutâneo (26), uma adipomiocina denominada “irisina”.

Bostrom et al. (2012) descreveram que alguns dos melhores efeitos do exercício no músculo são mediados pelo co-ativador transcripcional PGC1 –  $\alpha$  (25), o qual está envolvido com o controle da biogênese mitocondrial e o metabolismo oxidativo em vários tipos de células (8) mostrando que a expressão de PGC1 –  $\alpha$  no músculo estimula o aumento na expressão de FNDC5, uma proteína transmembranar presente principalmente no músculo esquelético, que após clivagem proteolítica tem seu produto recentemente identificado como irisina – figura 1 (25, 27).

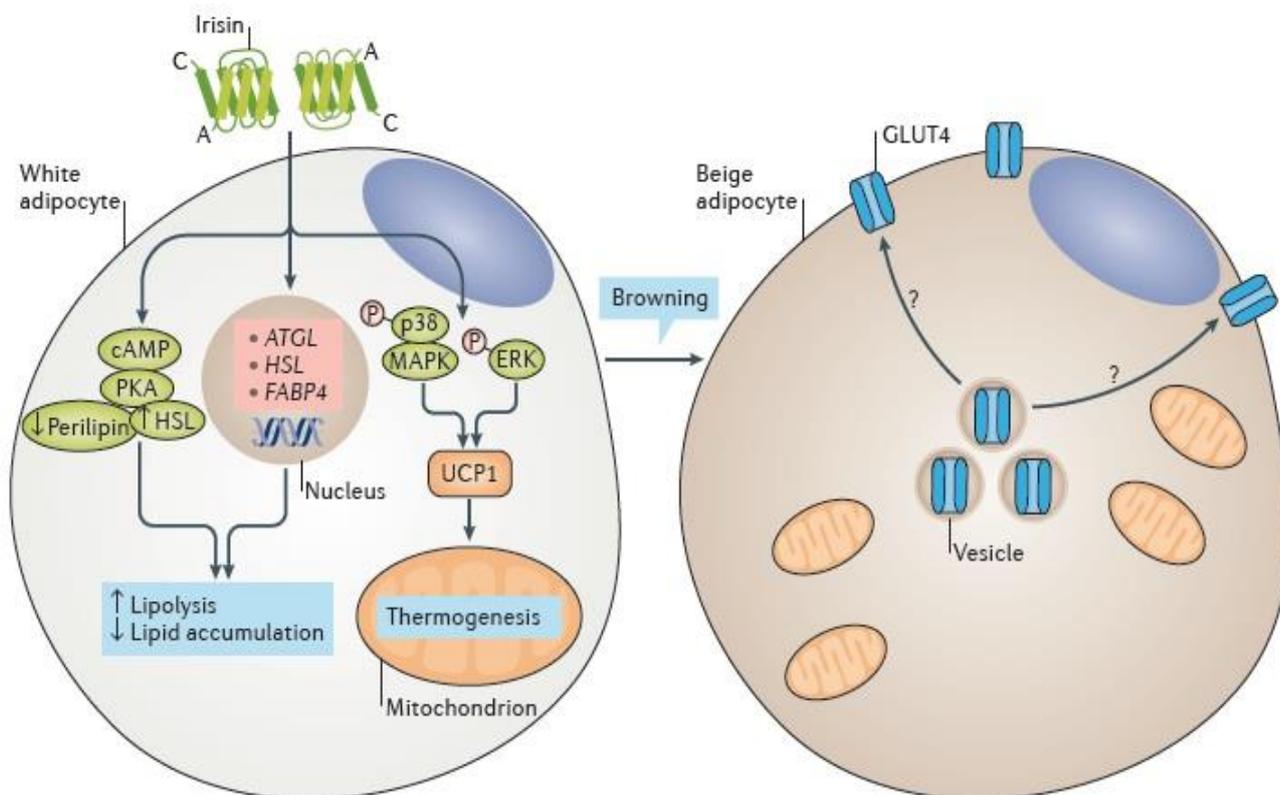
A irisina é uma adipomiocina mediada pelo exercício físico com efeitos na regulação do metabolismo energético, na termogênese, na homeostase da glicose e na promoção do gasto energético ao atuar no tecido adiposo branco (TAB) impulsionando o escurecimento desse tecido (adipócitos bege) por induzir o aumento da expressão do RNAm de UCP1, uma proteína mitocondrial que dissipa energia na forma de calor (Figura 1). Tais mecanismos são complexos e ainda obscuros (5, 25, 28-35).



**Figura 1** *Browning* induzido pelo exercício por meio do PGC1 alfa e síntese de irisina (27) Adaptado.

Uma vez que a irisina se comunica com os adipócitos, uma série de processos metabólicos são ativados e vão culminar no escurecimento do TAB.

Uma revisão recente elucidou a sinalização da irisina induzindo a expressão gênica de UCP1 através da ativação da proteína p38 kinase (MAPK), conforme ilustrado na figura 2 (36).



**Figura 2** Via de sinalização da irisina nos adipócitos brancos (36).

Conseqüentemente, o tecido adiposo sinaliza um aumento no número de mitocôndrias e no gasto energético, devido à elevação no consumo de oxigênio e redução no acúmulo de lipídios. Além disso, o tecido adiposo bege (TABe), por sua vez, sinaliza maior captação de glicose e expressão de GLUT4. Entretanto, o envolvimento da irisina nesse mecanismo ainda tem sido investigado (Figura 2) (36).

Um estudo realizado com ratos transgênicos revelou que o PGC1 –  $\alpha$  estimula a expressão de vários produtos de genes musculares, como o FNDC5, capazes de fazer com que o músculo secrete moléculas que podem induzir a termogênese nas células. Além disso, também foram analisadas as concentrações plasmáticas de irisina no pós exercício em ratos e sujeitos adultos saudáveis, sendo que os animais apresentaram concentrações

significativamente elevadas de irisina após 3 semanas de corrida livre e nos humanos os resultados foram similares após 10 semanas de exercícios de *endurance* (25).

Adicionalmente ao estudo, os autores incluíram outro ensaio envolvendo treinamento aquático em ratos obesos com resistência à insulina e observaram que o exercício aumentou moderadamente as concentrações plasmáticas de irisina, elevando o gasto energético, a expressão de genes mitocondriais, acarretando na perda de peso (25).

Considerando as prováveis contribuições da irisina na obesidade e a importância primordial do exercício físico na atividade de miocinas promotoras da termogênese no tecido adiposo, estudos recentes têm investigado os efeitos da irisina no metabolismo.

Huh et al. (2015) em um estudo *crossover*, sujeitos com e sem síndrome metabólica (SM), comparou os efeitos de três tipos de exercícios, no total de 4 sessões, nas concentrações de irisina em diferentes momentos de coleta, sendo o exercício intervalado de alta intensidade (caminhada na esteira à 3km/h / corrida à 90%  $FC_{máx}$ , total de 36 minutos); o contínuo de intensidade moderada (36 minutos de caminhada / corrida na esteira à 65%  $FC_{máx}$ ) e o de força (45 minutos à 75-80%  $FC_{máx}$ ) (37).

Os autores observaram um aumento significativo nas concentrações de irisina nos três tipos de exercício, especialmente no momento imediatamente após a sessão, com declínio significativo de irisina 1 hora após o exercício. Entretanto, o treinamento de força ainda mostrou-se mais efetivo (37). Tais achados corroboram com os de Kim et al. (2015), os quais também apontaram

aumento na concentração de irisina em ratos e humanos submetidos a diferentes protocolos de treinamento de força por 12 semanas (38).

Miyamoto-mikami et al. (2015) encontraram aumento significativo nas concentrações de irisina circulante após o treinamento de *endurance* em bicicleta ergométrica, com duração de 55 minutos, 3x/semana, durante 8 semanas, em adultos jovens e de meia idade, sendo tais concentrações negativamente correlacionadas com a área de tecido adiposo visceral (39).

Swick, Orena e o'Connor (2013) encontraram correlação entre as concentrações plasmáticas de irisina circulante e o aumento no gasto energético, mensurado por calorimetria indireta, cujo resultado foi maior que o predito pela equação da massa livre de gordura, em um estudo realizado com mulheres adultas, sedentárias, com IMC variando de 24 – 45 kg/m<sup>2</sup> (40).

Embora estudos revelam resultados favoráveis para o exercício de *endurance* e de força, outros autores têm reportado resultados conflitantes.

Huh et al. (2014) mostraram que a secreção de irisina independe do nível de exercício, com a participação de 30 adolescentes saudáveis que realizaram treinamento aquático de alta e moderada intensidade, nas quais o aumento de irisina mostrou-se mais significativo até 5 minutos após o exercício, retornando à concentrações basais 1 hora após (41).

Sendo assim, o mecanismo de ação do exercício sobre a síntese de irisina tem sido estudado, apresentando fortes indícios que esse seja um caminho promissor na regulação e ação dessa miocina, especialmente no metabolismo energético.

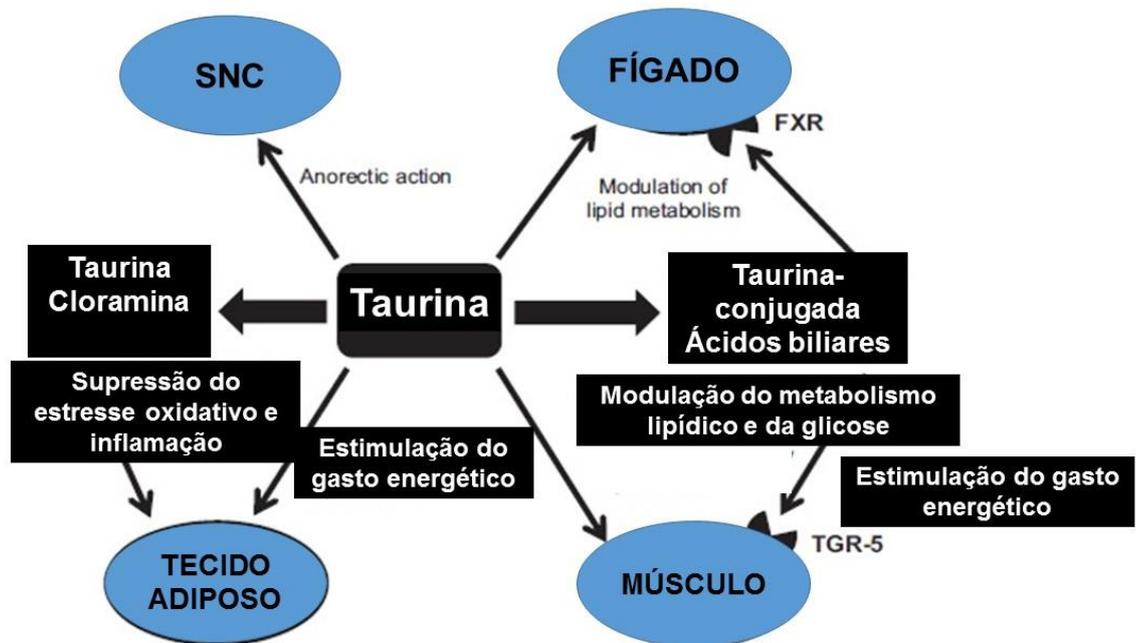
- **Taurina: aspectos gerais e metabolismo**

No que tange às estratégias viáveis para atenuar a obesidade e possíveis complicações decorrentes, não somente os exercícios físicos e os mecanismos de ação da irisina sobre o tecido adiposo e muscular, mas também artifícios nutricionais como a suplementação de taurina, podem apresentar contribuições fundamentais nas desordens metabólicas.

Segundo Newgard (2012) concentrações plasmáticas deficientes de aminoácidos sulfurados tem sido associada com o quadro de SM (42). Rosa et al. (2014) e Murakami (2015) contribuíram com esses achados, evidenciando que a taurina, um dos principais aminoácidos sulfurados, encontra-se deficiente na obesidade, uma vez que participa do metabolismo lipídico e glicídico, podendo ocasionar prejuízos deletérios na função e metabolismo celular (43, 44).

A suplementação de taurina tem sido amplamente investigada, especialmente no que se refere à relevância desse aminoácido no metabolismo energético ao aumentar o gasto energético, na maior expressão de proteínas ativadoras da termogênese, na modulação de respostas metabólicas em condições de acúmulo excessivo de tecido adiposo, bem como na capacidade de atenuar o estado inflamatório característico da obesidade. Entretanto, os mecanismos pelos quais a taurina pode responder à esses efeitos ainda permanecem obscuros, especialmente pelo menor número de estudos com humanos (44).

As principais ações diretas e indiretas da taurina na patogênese da obesidade que resultam em efeitos protetores, estão ilustrados na figura 3 a seguir.



**Figura 3** Papel da taurina na patogênese da obesidade (44) Adaptado.

A taurina ou ácido 2-aminoetanossulfônico é um composto sulfurado semi-essencial que está envolvido com diversas funções fisiológicas e biológicas, incluindo a conjugação de sais biliares, osmorregulação, modulação de cálcio intracelular, aumento da termogênese, ações antioxidantes e imunomoduladoras (44-47). As principais fontes alimentares são provenientes de alimentos de origem animal e marinho (48).

O músculo esquelético é responsável pelo maior *pool* de taurina no corpo (45) entretanto, na síntese endógena de taurina, da qual participam

principalmente o tecido adiposo branco, rins e o fígado (49), este é responsável pela manutenção da concentração plasmática de taurina (50).

Dois aminoácidos sulfurados atuam como precursores da síntese endógena de taurina, são eles a metionina e a cisteína, tendo como principal enzima-chave a cisteína dioxigenase (CDO) que é convertida em hipotaurina e esta oxidada em taurina (51).

O grupo de Ghandforoush-Sattari et al. (2010) buscaram compreender a farmacocinética da taurina, especialmente o tempo de permanência máxima desse aminoácido no organismo. Os autores concluíram que após a dose de 4g de taurina, o pico máximo atingido considerado a fase de absorção da taurina, foi entre 1 e 2,5 horas, tempo médio de 1,5 hora (52).

Baseado nos estudos descritos acima, observa-se que existem relatos na literatura com o propósito de avaliar os mecanismos envolvidos com a participação da taurina na redução do peso corporal, no aumento do gasto energético, em processos anti-inflamatórios e antioxidantes, bem como no acréscimo da biogênese mitocondrial. Entretanto, grande parte dos resultados ainda são pouco esclarecedores, até mesmo pela quantidade reduzida de estudos realizados com seres humanos.

- **Taurina e Irisina: modulação do metabolismo energético**

A suplementação de taurina é capaz de aumentar o gasto energético por estimular a via e maior expressão de genes e cofatores envolvidos na termogênese, como o coativador PGC1-  $\alpha$  que sinaliza a expressão de proteínas desacopladoras (UCP1) presentes no TAB (53).

Além disso, De Almeida Martiniano et al. (2015) ao avaliarem o efeito da suplementação de taurina (2%) associada ao treinamento aeróbico por 11 semanas em ratos obesos com dieta hiperlipídica, observaram uma menor quantidade de gordura visceral e menor peso de gordura epididimal (54).

Em paralelo à estes resultados, outros autores buscaram elucidar a relação entre a concentração sérica de irisina e a expressão gênica de FNDC5 em diferentes tecidos, como o hipotalâmico, muscular, tecido adiposo marrom (TAM) e em diferentes compartimentos do TAB (visceral, epididimal e subcutâneo), utilizando modelo animal com diferentes alterações metabólicas. Os autores observaram uma maior expressão do mRNA de FNDC5 no TAB subcutâneo ao encontrarem uma considerável diminuição dos depósitos de tecido adiposo visceral e epididimal (55).

Cao et al. (2016) apresentaram outras contribuições importantes acerca do papel anti-obesidade da taurina, ao encontrarem uma significativa redução no peso do TAB e aumento da gordura marrom em ratos com obesidade induzida por glutamato monossódico, submetidos ao tratamento com alta dose de taurina (0.2g/kg/dia) durante 5 semanas (56).

Além disso, no mesmo estudo, a suplementação de taurina foi capaz de aumentar a expressão de PGC1-  $\alpha$  no tecido adiposo, bem como modular adaptações termogênicas nos animais, reforçando a expressiva associação da taurina com o metabolismo energético (56).

Efeitos similares da suplementação de taurina já haviam sido elucidados por Lin et al. (2013), ao observarem que 5% de taurina durante 14 semanas reduziu significativamente o peso corporal e do TAB em

camundongos alimentados com dieta hiperlipídica, o que confere à taurina uma característica anti-inflamatória por atenuar a infiltração de macrófagos e suprimir a expressão de citocinas dessa via (57).

Esse comportamento anti-inflamatório da taurina aproxima-se com familiaridade dos recentes resultados de Mazur-Bialy (2017). Os autores investigaram o mesmo comportamento anti-inflamatório na irisina, demonstrando pela primeira vez, a capacidade dessa miocina em modular a atividade de macrófagos por reduzir a superprodução de EROs, sugerindo um potencial papel imunomodulador da irisina (58).

Tendo em vista as propostas lançadas sobre a irisina como uma possível molécula terapêutica e preventiva nas desordens metabólicas, por atuar no metabolismo energético, assim como evidências sugerem ações semelhantes da suplementação de taurina sobre o mesmo metabolismo, a hipótese do presente estudo foi que a suplementação de taurina, uma vez associada ao exercício físico crônico, possa apresentar efeito aditivo nas concentrações de irisina até 60 minutos após o exercício, com melhora no gasto energético, na composição corporal e aptidão física de mulheres obesas.

### **Considerações finais**

Os mecanismos exatos pelos quais a suplementação crônica de taurina possivelmente modula a resposta da irisina no músculo esquelético até 60 minutos após um treinamento aeróbico de alta intensidade, permanecem obscuros e requerem estudos aprofundados. Porém, nossas observações sustentam a hipótese de que a ação dessa adipomiocina (irisina) no metabolismo energético provavelmente se comunica com os efeitos da taurina nesse mesmo metabolismo, otimizando os processos metabólicos anti-obesidade numa relação de causa e efeito.

## Referências

1. Speakman JR. FTO effect on energy demand versus food intake. *Nature*. 2010;464.
2. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, Manyika J, Woetzel JR, Child P, et al. *Overcoming obesity: An initial economic analysis*: McKinsey Global Institute; 2014.
3. Alwan A. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*: World Health Organization; 2011.
4. OMS. *Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas*. Ginebra: 228 p. 1990.
5. Sanchez-Delgado G, Martinez-Tellez B, Olza J, Aguilera CM, Gil A, Ruiz JR. Role of Exercise in the Activation of Brown Adipose Tissue. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):21-32.
6. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology Behavior*. 2008;94(2):206-18.
7. De Queiroz JCF, Alonso-Vale MIC, Curi R, Lima FB. Controle da adipogênese por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(5):582.
8. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-9.
9. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(3):687-708.

10. Wiklund P. The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: Time for critical appraisal. *Journal Sport Health Science*. 2016;5(2):151-4.
11. Martin M, Krystof S, Jiri R, Martina D, Renata V, Ondrej M, et al. Modulation of Energy Intake and Expenditure Due to Habitual Physical Exercise. *Curr Pharm Des*. 2016;22(24):3681-99.
12. Vieira VJ, Valentine RJ, Wilund KR, Antao N, Baynard T, Woods JA. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(5):E1164-71.
13. Kawanishi N, Niihara H, Mizokami T, Yada K, Suzuki K. Exercise training attenuates neutrophil infiltration and elastase expression in adipose tissue of high-fat-diet-induced obese mice. *Physiol Rep*. 2015;3(9).
14. Rocha-Rodrigues S, Rodriguez A, Goncalves IO, Moreira A, Maciel E, Santos S, et al. Impact of physical exercise on visceral adipose tissue fatty acid profile and inflammation in response to a high-fat diet regimen. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017;87:114-24.
15. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, Shields AT, Piner LW, Bales CW, et al. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *Journal Applied Physiology*. 2012;113(12):1831-7.
16. Drenowatz C, Grieve GL, DeMello MM. Change in energy expenditure and physical activity in response to aerobic and resistance exercise programs. *Springerplus*. 2015;4:798.

17. Caranti DA, de Mello MT, Prado WL, Tock L, Siqueira KO, de Piano A, et al. Short- and long-term beneficial effects of a multidisciplinary therapy for the control of metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism*. 2007;56(9):1293-300.
18. Kanitz AC, Delevatti RS, Reichert T, Liedtke GV, Ferrari R, Almada BP, et al. Effects of two deep water training programs on cardiorespiratory and muscular strength responses in older adults. *Exp Gerontol*. 2015;64:55-61.
19. Pasetti S, Gonçalves A, Padovani C. Continuous training versus interval training in deep water running: health effects for obese women. *Revista Andaluza Medicina del Deporte*. 2012;5(1):3-7.
20. Singh S, Lal K. Enhanced aerobic capacity with deep water running. *Med J Armed Forces India*. 682012. p. 154-5.
21. Cuesta-Vargas AI, Heywood S. Aerobic fitness testing in chronic nonspecific low back pain: a comparison of deep-water running with cycle ergometry. *American Journal Physiology Medicine Rehabilitation*. 2011;90(12):1030-5.
22. Broman G, Quintana M, Lindberg T, Jansson E, Kaijser L. High intensity deep water training can improve aerobic power in elderly women. *Eur J Appl Physiol*. 2006;98(2):117-23.
23. Reilly T, Dowzer CN, Cable NT. The physiology of deep-water running. *J Sports Sci*. 2003;21(12):959-72.
24. Medeiros N, Colato AS, de Abreu FG, de Lemos LS, Fraga LC, Funchal C, et al. Influence of different frequencies of deep water running on oxidative profile and insulin resistance in obese women. *Obesity Medicine*. 2016;2:37-40.

25. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
26. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belen Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*. 2013;8(4):e60563.
27. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 $\alpha$ -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models Mechanisms*. 2012;5(3):293-5.
28. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38.
29. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457-65.
30. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
31. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol*. 2014;222(1):R25-38.
32. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides*. 2014;54:89-100.

33. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab.* 2014;19(2):302-9.
34. Dempersmier J, Sul HS. Shades of brown: a model for thermogenic fat. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:71.
35. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *Journal Physiology.* 2014;592(5):1091-107.
36. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernandez-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324-37.
37. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E453-7.
38. Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol.* 2015;70:11-7.
39. Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N, Fujie S, Fujita S, et al. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120354.
40. Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism.* 2013;62(8):1070-3.

41. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos, II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):E2154-61.
42. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5):606-14.
43. Rosa FT, Freitas EC, Deminice R, Jordao AA, Marchini JS. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr.* 2014;53(3):823-30.
44. Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(7):1353-63.
45. Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev.* 1992;72(1):101-63.
46. Chen W, Guo J, Zhang Y, Zhang J. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome. *Food Funct.* 2016;7(4):1849-63.
47. Ripps H, Shen W. Review: taurine: a "very essential" amino acid. *Mol Vis.* 2012;18:2673-86.
48. Szymanski K, Winiarska K. [Taurine and its potential therapeutic application]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2008;62:75-86.
49. Ide T, Kushiro M, Takahashi Y, Shinohara K, Cha S. mRNA expression of enzymes involved in taurine biosynthesis in rat adipose tissues. *Metabolism.* 2002;51(9):1191-7.

50. Stipanuk MH. Role of the liver in regulation of body cysteine and taurine levels: a brief review. *Neurochem Res.* 2004;29(1):105-10.
51. Lourenco R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp.* 2002;17(6):262-70.
52. Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi S, Krishna CV, Thompson JP, Routledge PA. Pharmacokinetics of oral taurine in healthy volunteers. *J Amino Acids.* 2010;2010:346237.
53. Tsuboyama-Kasaoka N, Shozawa C, Sano K, Kamei Y, Kasaoka S, Hosokawa Y, et al. Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. *Endocrinology.* 2006;147(7):3276-84.
54. De Almeida Martiniano AC, De Carvalho FG, Marchini JS, Garcia SB, Junior JE, Mauad FM, et al. Effects of taurine supplementation on adipose tissue of obese trained rats. *Adv Exp Med Biol.* 2015;803:707-14.
55. Varela-Rodriguez BM, Pena-Bello L, Juiz-Valina P, Vidal-Bretal B, Cordido F, Sangiao-Alvarellos S. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Sci Rep.* 2016;6:29898.
56. Cao P-j, Jin Y-j, Li M-e, Zhou R, Yang M-z. PGC-1 $\alpha$  may associated with the anti-obesity effect of taurine on rats induced by arcuate nucleus lesion. *Nutritional Neuroscience.* 2016;19(2):86-93.
57. Lin S, Hirai S, Yamaguchi Y, Goto T, Takahashi N, Tani F, et al. Taurine improves obesity-induced inflammatory responses and modulates the unbalanced phenotype of adipose tissue macrophages. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(12):2155-65.

58. Mazur-Bialy AI. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. Life Sci. 2017;176:21-5.