ARNALDO HENRIQUE DE SOUZA

METABOLISMO DE GLICOSE NO TECIDO ADIPOSO: EFEITOS DO TREINAMENTO E DESTREINAMENTO FÍSICO EM ADIPÓCITOS ISOLADOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Fábio Bessa Lima
Versão Original

São Paulo
2011

RESUMO

SOUZA, A. H. Metabolismo de glicose no tecido adiposo: efeitos do treinamento e destreinamento físico em adipócitos isolados. 2011. 80f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia e Biofísica) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2011.

O objetivo deste estudo foi averiguar se o metabolismo do tecido adiposo branco (TAB) de animais treinados sofre total reversibilidade em um longo período de destreinamento. Para isso foram utilizados ratos machos Wistar, distribuídos em dois grupos: treinado (T) e sedentário (S). Após 8 semanas de treinamento em esteira rolante, o grupo treinado foi redistribuído em dois outros subgrupos: animais que permaneceram treinando por mais 8 semanas (T), e animais que interromperam o treinamento por 8 semanas –grupo destreinado (D). Ao final do protocolo experimental (16 semanas) os animais foram sacrificados, o sangue coletado para dosagens plasmáticas (insulina, glicose, testosterona, triacilgliceróis –TAG e colesterol total), e as células do coxim adiposo periepididimal (PE), isoladas para realização de ensaios biológicos (captação de 2-desoxi-D-glicose, incorporação de ^{14}C-glicose e ^{14}C-lactato em triacilglicerol e conversão de ^{14}C-glicose a CO^2 e lipólise), determinação da atividade de enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos e cálculo de celularidade do tecido. Ao longo do período experimental, observamos que não houve diferenças no consumo alimentar, hídrico e no peso corporal final dos animais. A resposta ao treinamento físico foi constatada a partir da avaliação da atividade da enzima citrato sintase no músculo sóleo. O grupo T apresentou redução de massa e diâmetro das células dos coxins adiposos subcutâneio (SC), PE e retroperitonial (RP) em relação aos demais grupos (S e D), embora a celularidade apresentou-se semelhante entre os três grupos. Verificamos que 8 semanas de destreino (grupo D) resultou em um quadro de resistência à insulina, representado pelo aumento de insulina plasmática e pelo índice de $HOMA_{IR}$, em relação aos demais grupos (S e T). A captação de 2-desoxi-D-glicose, não apresentou diferença na situação basal, porém, quando os adipócitos foram estimulados com insulina, o grupo D apresentou uma menor resposta em relação ao grupo S. Os adipócitos de animais destreinados (grupo D) apresentaram maior capacidade de conversão de glicose a CO_2, quando comparado ao grupo S. Com relação à capacidade de incorporação da glicose em TAG, não houve diferenças na situação basal, contudo, os animais treinados apresentaram menor resposta quando as células foram estimuladas com insulina. Não houve diferença entre os grupos na incorporação de lactato em TAG. O destreinamento promoveu aumento na incorporação de glicose em ácidos graxos (AG) quando comparados aos animais treinados, tanto na presença, quanto ausência de insulina. Por outro lado, a atividade das enzimas lipogências (ácido graxo sintase, glicose-6-fosfato-desidrogenase, enzima málica e ATP-citrato liase) não apresentaram diferenças entre os três grupos. Verificou-se também, que aproximadamente 80% da glicose

incorporada em TAG ocorreu via glicerol em todos os grupos de animais. Com relação à hidrólise dos TAG, não foi verificado diferença entre os grupos na capacidade lipolítica (tanto basal quanto maximamente estimulada por isoproterenol). Em suma, estes dados sugerem que a capacidade lipogênica do TAB sofre reversibilidade no destreino, ou seja, aumenta em relação ao estado treinado, se igualando ao estado sedentário. Além disso, um quadro de resistência periférica à insulina é observado com a descontinuidade do treinamento físico. Nossos achados descartam a hipótese de que haveria aumento de massa adiposa após 8 semanas de destreino em relação ao estado sedentário, e ainda, sugerem a ausência de um incremento no número de adipócitos no TAB de animais destreinados.

Palavras-chave: Metabolismo. Tecido Adiposo. Exercício Físico. Treinamento. Destreinamento.

ABSTRACT

SOUZA, A. H. Glucose metabolism in adipose tissue: effects of physical training and detraining in isolated adipocytes. 2011. 80 p. Master thesis (Human Physiology) – Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo, Sao Paulo, 2011.

The objective of the present study was to determine whether the metabolism of white adipose tissue (WAT) of trained animals suffers total reversibility in a long term detraining period. For this purpose, male Wistar rats were divided at random into two groups: trained (T) and sedentary (S). After 8 weeks of treadmill running training, trained group was subdivided into two other subgroups: animals that trained for another 8 weeks (T), and animals who stopped training for 8 weeks (detrained group -D). At the end of the experimental protocol (16 weeks) animals were sacrificed and, trunk blood was collected for insulin, glucose, testosterone, triglycerides, total cholesterol and TG determinations; periepididymal fat pad was processed for adipocyte isolation and then 2-deoxy-D-glucose uptake, incorporation of 14C-glucose and lactate into triacylglycerol, the conversion of 14C-glucose into CO2 and lipolysis, the activity of enzymes involved in carbohydrate metabolism and tissue cellularity were performed. Throughout training period, it was not observed differences in food and water consumption, and final body weight. Physical training was evaluated by citrate synthase activity in soleus muscle. Group T showed a reduction in mass and diameter of cells from subcutaneous (SC), PE and retroperitoneal (RP) fat pads comparing to other groups (S and D), although the cellularity showed similar results on the three groups. It was observed that 8 weeks of detraining (group D) resulted in a state of insulin resistance, represented by the increase in plasma insulin and HOMAIR index, compared to other groups (S and T). The uptake of 2-deoxy-D-glucose showed no difference in baseline, however, when adipocytes were stimulated with insulin, group D presented a lower response than group S. Adipocytes from untrained animals (group D) showed higher capacity to convert glucose into CO2, compared to group S. Regarding to the capacity to incorporate glucose into TG, there were no differences at baseline, however, trained animals showed a lower response when cells were stimulated with insulin. There was no difference between groups in the incorporation of lactate in TG. Detraining

promoted an increase in the incorporation of glucose into fatty acids (FA) when compared to trained animals, both in presence and absence of insulin. On the other hand, the activity of lipogenic enzymes (fatty acid synthase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, malic enzyme and ATP-citrate lyase) showed no differences between the three groups. It was also found that about 80% of the glucose incorporated into TG occurred via glycerol in all groups of animals. With respect to hydrolysis of TG, no difference was found among groups in the lipolytic capacity (both basal and maximally stimulated by isoproterenol). These data suggest that the lipogenic capacity of white adipose tissue is reversible during detraining, in other words, it increases in relation to training state equaling sedentary state. Besides, a state of peripheral insulin resistance is observed with detraining. Our findings discard the hypothesis that would be an increase in adipose mass after 8 weeks of detraining in relation to sedentary group, and more, suggest the absence of an increase in adipocyte numbers in white adipose tissue in detrained animals.

Key words: Metabolism. Adipose tissue. Exercise. Training. Detraining

INTRODUÇÃO

O papel do tecido adiposo branco

O tecido adiposo (TA) é um órgão dinâmico onde ocorrem vários processos bioquímicos. Os lipídios são macromoléculas hidrofóbicas que possuem funções estruturais (constituintes de membrana) e de armazenamento (fonte energética). Como fonte de armazenamento, os lipídeos encontram-se na forma de triglicerídeos ou triacilgliceróis (TAG), que é a esterificação entre uma molécula de glicerol e três de ácidos graxos que ficam armazenados nos adipócitos. A biossíntese dos triglicerídeos é dependente de um conjunto de enzimas mais glicerol-3-fosfato e ácido graxo conjugado à coenzima A (CoA), provenientes da via glicolítica e de lipoproteínas circulatórias respectivamente (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; GLISEZINSKI; LARROUY, 2009).

Vários organismos vivos são capazes de estocar o excesso de calorias ingeridas e ainda não aproveitadas, como lipídeos - TAG, proteínas e carboidratos (glicogênio). Os TAGs formam a reserva energeticamente mais eficiente, com teor calórico mais de duas vezes superior por grama em comparação com carboidratos (glicogênio) ou proteínas e com menor conteúdo de água (HILLGARTNER; SALATI; GOODRIDGE, 1995).

Os adipócitos do tecido adiposo branco (TAB) armazenam TAG em uma única gota lipídica que ocupa o centro da célula, representando cerca de 85 a 90% da massa celular, e desloca o citoplasma, núcleo e outras organelas para a sua periferia. Eles podem variar enormemente em tamanho, podendo alterar seu diâmetro em até 20 vezes e seu volume em centenas a milhares de vezes. Além de adipócitos, o TAB possui uma matriz conjuntiva (colágeno e fibras reticulares), fibras nervosas, estroma vascular, nodos linfáticos, capilares, células imunes (leucócitos e macrófagos), fibroblastos e pré-adipócitos (células adiposas não diferenciadas) (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

Os adipócitos possuem a maquinaria enzimática necessária para sintetizar ácidos graxos (AG) e estocar TAG durante períodos de abundância de suplemento energético e para mobilizá-los quando há déficit calórico. Nesses processos, o sistema nervoso central tem papel na regulação, via atividade neural direta, através

das divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo, e indireta, através da liberação de insulina, regulando a lipólise e a lipogênese, respectivamente (PÉNICAUD et al., 2000; KREIER et al., 2002). O conteúdo de TAG armazenado no TAB é dependente do balanço entre sua velocidade de síntese (lipogênese) e sua velocidade de degradação (lipólise).

A lipogênese é a síntese de AGs esterificados que formam os TAG. O acúmulo de lipídeos no TAB depende da captação dos AGs circulantes provenientes da hidrólise enzimática do TAG que estão contidos nos quilomícrons e VLDL (very low density lipoprotein), realizada pela lipase de lipoproteínas (LPL) extracelular.

Após os AGs entrarem nos adipócitos, a re-esterificação é necessária para estocá-los em forma de TAG (ZECHNER et al., 2000). Para isso, algumas enzimas estão envolvidas, como por exemplo, a acilCoA sintase (ACS), a glicerol-fosfato aciltransferase (GPAT), a monoacilglicerol-fosfato aciltransferase (MGAT), a fosfatase de ácido fosfatídico (PAP) e a diacilglicerol-fosfato aciltransferase (DGAT).

Outras enzimas, como a AG sintase (FAS), acetil-CoA carboxilase (ACC), glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) e enzima málica (ME) são importantes para a síntese local de ácidos graxos.

A lipogênese de novo (DNL) é uma via integrante da lipogênese no TAB de ratos (FERRÉ; BAZIN, 2001), porém, em humanos, esta via é mais atuante no tecido hepático. A glicose é transportada para dentro da célula principalmente pelo transportador de glicose isoforma 4 (GLUT-4). A glicose permite a síntese dos substratos piruvato e glicerol-3-fosfato, os quais levam à síntese de TAG. O piruvato é usado para a formação de acetil-CoA e então transformado em malonil-CoA sob o controle da ACC. Além dela, outras enzimas participam desse processo, como a ATP citrato liase (ACL) que tem um papel chave (KOVACS; WESTERTERP-PLANTENGA, 2006). Além do mais, a via das pentoses produz NADPH (a forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato [NADP]), que é usado durante a DNL (LEHNINGER, 1982).

A insulina é, provavelmente, o mais importante fator hormonal envolvido na regulação da lipogênese. Os efeitos da insulina são iniciados pela ligação da insulina ao seu receptor na superfície celular, ativando tirosina quinase do seu receptor e

iniciando a sequência de reações da transdução do sinal, que culminará na síntese de lipídios. Na figura 1, podemos observar uma visão esquemática do metabolismo de glicose no TAB.

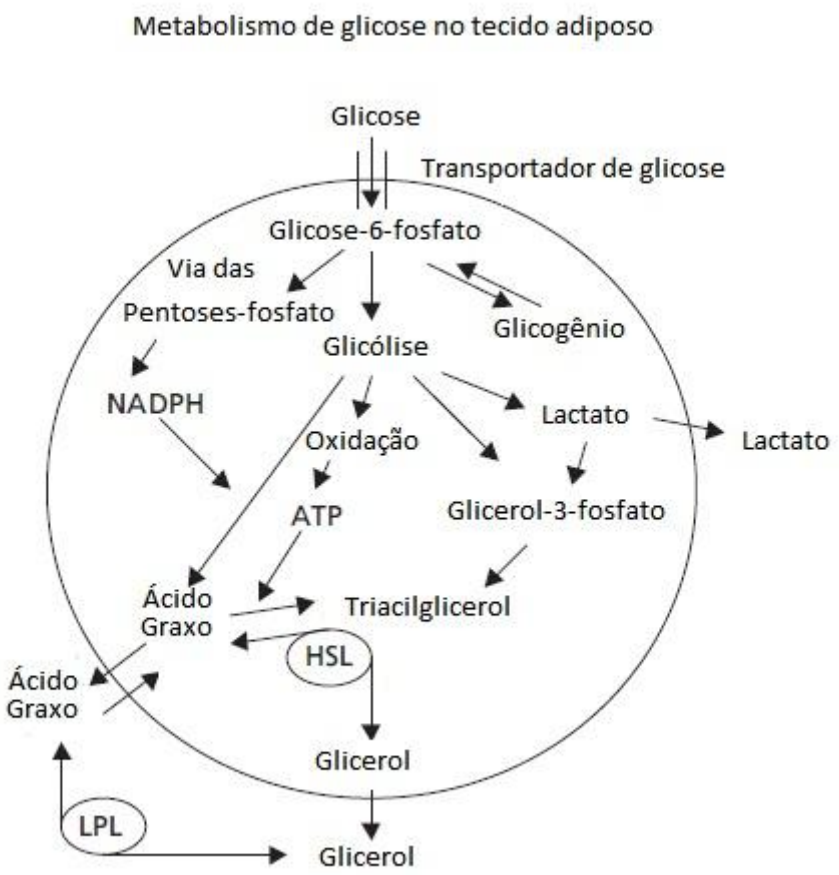

Figura 01. Visão esquemática do metabolismo de glicose no TAB.
FONTE: Adaptado de Stallknecht. 2004

Outra função metabólica do tecido adiposo é a hidrólise (lipólise) de triacilglicerol (TAG) e posterior liberação de ácidos graxos (AG) e glicerol. O AG livre é uma significativa fonte de energia química durante os períodos de maior demanda e é fundamental para a manutenção da homeostase energética. O nível circulante de catecolaminas é o principal estimulo hormonal da lipólise. As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) agem em β-adrenoceptores e estimulam a adenilato ciclase para produzir AMPc. A noradrenalina liberada das terminações nervosas simpáticas no TAB atua de forma semelhante. O AMPc estimula a lipólise pela ativação da enzima lipase hormônio-sensível (HSL). Outra enzima, a lipase de triglicerídeos de tecido adiposo (ATGL) também está envolvida, juntamente com HSL na primeira fase da lipólise, ambas catalisam a hidrólise da primeira ligação éster do TAG. Em seguida, o diacilglicerol (DAG) resultante é hidrolisado pela HSL

para gerar monoacilglicerol (MAG). Por fim, a hidrólise do MAG é realizada pela enzima lipase de monoacilglicerol (MGL), resultando na formação do glicerol livre (JAWORSI et al., 2007; ZIMMERMANN et al., 2009). Não existe ainda uma evidência de que a MGL seja afetada por estimulação hormonal. Independente da participação de outras lipases, a ATGL e HSL são quantitativamente as mais importantes encontradas no tecido adiposo JAWORSI et al., 2007; ZIMMERMANN et al., 2009). Nessa perspectiva, a liberação de glicerol dos adipócitos é muitas vezes tomada como uma medida da lipólise, porque o TA manifesta pouca ou nenhuma atividade da enzima glicerol quinase, necessária para aproveitamento do glicerol (COLEMAN et al., 2004).

Por um longo tempo, o adipócito foi considerado como uma célula, com funções limitadas, como por exemplo, o de garantir o estoque e a mobilização de TAG. Atualmente, tem-se destacado a propriedade do TAB de secretar substâncias, chamadas adipocinas, com importantes efeitos biológicos, isto é, de seu papel endócrino (AHIMA; FLIER, 2000; FONSECA-ALANIZ et al., 2006; TRAYHURN; BEATTIE, 2001).

As adipocinas estão envolvidas em ações autócrinas, parácrinas e endócrinas e desempenham um papel importante na homeostasia energética (FANTUZZI, 2005; TRAYHURN; WOOD, 2005). Podem, por isso, ser agrupadas, de acordo com a principal ação, em adipocinas com função: 1) imunológica e inflamatória - interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e os fatores do complemento B, C3 e D (adipsina); 2) cardiovascular - angiotensinogênio, inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1); 3) metabólica – adiponectina, resistina, visfatina; e, 4) endócrina – leptina, entre outros (COSTA; DUARTE, 2006).

O tamanho da massa adiposa é determinado pelo tamanho do adipócito (hipertrofia) e pelo seu número (hiperplasia), os quais dependem respectivamente do acúmulo de lipídeos dentro dos adipócitos, e da diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros (adipogênese), evento que correlaciona diretamente com o surgimento da obesidade (GREGOIRE et al., 1998; SHEPHERD et al., 1993). Os pré-adipócitos são linhagens celulares derivadas de células-tronco embrionárias multipotentes de origem mesodérmica (GESTA; TSENG; KAHN, 2007).

O processo de diferenciação envolve uma gama de fatores de transcrição adipogênicos, incluindo o receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPARγ), a proteína 1c ligadora do elemento regulado por esteróis (SREBP-1c) e as proteínas ligantes ao amplificador CCAAT (C/EBPs) que desempenham um papel chave na complexa cascata transcricional que ocorre durante a adipogênese (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; GESTA; TSENG; KAHN, 2007).

O papel do treinamento físico aeróbio

O exercício aeróbio é classificado como um exercício cíclico dinâmico e de intensidade inferior ao limiar anaeróbio ou limiar de lactato, que indica o ponto de transição da predominância do metabolismo aeróbio e anaeróbio (HOLLOWAY, 2009).

O exercício aeróbio se caracteriza por uma utilização de lipídios como fonte energética predominante. O exercício realizado em intensidades próximas de 60% a 70% do VO_2 máximo ou da frequência cardíaca máxima (FCmáx.) estimula a expressão da enzima quinase protéica dependente de AMP (AMPK). A AMPK tem papel fundamental no equilíbrio energético celular e atua como mediadora do metabolismo glicolítico e oxidativo (NORRBON et al., 2004; REBECCA et al., 2002; HOLLOWAY, 2009).

No tecido muscular o aumento das concentrações do AMPK acarreta em maior ação de enzimas como: (a) citrato sintase no ciclo de Krebs; (b) aumento na expressão da enzima Malonil-CoA descarboxilase; (c) diminuição da enzima Acetil-CoA carboxilase; (d) redução da enzima malonil-CoA desidrogenase. Esse último passo impede a ação da Carnitina Palmitoil Transferase 1 (CPT1 - enzima responsável pela transferência dos ácidos graxos acilados (grupo acilcarnitina) de cadeia longa para matriz mitocondrial) e sua oxidação (HOLLOWAY, 2009; NORRBON et al., 2004; FERRÉ; FOUFELLE, 2007)

Há algum tempo o treinamento físico (TF) é considerado por muitos pesquisadores como uma atividade que traz extensos benefícios para a saúde, como melhorias nos sistemas cardiorrespiratório e muscular, controle do peso corporal, além de melhorias em casos de hipertensão e diabetes (JEFFREY; KLEIN, 2000; WILMORE; COSTILL, 1999).

Sabe-se que o TF aumenta a sensibilidade à insulina independentemente da redução do peso e de mudanças na composição corporal. Estudos indicam que o principal efeito do exercício nesse caso parece ser o aumento da expressão de elementos intracelulares da via de sinalização da insulina em particular dos transportadores de glicose na musculatura esquelética (LUCIANO et al. 2002; O´DONOVAN et al., 2005; TERAN-GARCIA et al., 2005). Além disso, há claras indicações de que o exercício físico diminui a resistência à insulina no fígado e aumenta a sinalização e a captação de glicose nos adipócitos (RODNICK et al., 1987; PERES et al., 2005).

O papel da insulina sobre o aumento da captação de glicose ocorre principalmente nos tecidos muscular e adiposo. A insulina, ao se ligar ao sítio extracelular em seu receptor nas respectivas células, provoca uma fosforilação em tirosina da sua subunidade β e isto desencadeia uma sequência de eventos que culmina com a migração dos transportadores de glicose, GLUT-4, do citoplasma para a membrana celular. Esta translocação é determinante para que o GLUT-4 facilite a captação de glicose pela célula. Tanto a translocação de maior número de transportadores GLUT-4 quanto a sua maior atividade, levam a um aumento da eficiência da captação de glicose estimulada pela insulina (WIDMAIER; RAFF; STRANG, 2006).

A prática do TF regular promove diminuição no tamanho dos adipócitos e os tornam mais responsivos à insulina e, além disso, ocorre também aumento na atividade de enzimas como, por exemplo, a lipase de lipoproteínas (LPL) (PERES et al., 2005; LAMBERT et al., 1994). Sabe-se que o exercício físico estimula a atividade da enzima lipase hormônio-sensível (HSL) e esta promove a hidrólise do triacilglicerol em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol, que são liberados na corrente sanguínea onde servem diretamente como fonte de energia (AGL) ou como um precursor para a gliconeogênese (glicerol) (WIDMAIER; RAFF; STRANG, 2006). Tal adaptação que ocorre no adipócito é extremamente importante para que indivíduos que praticam exercícios físicos, principalmente aqueles que o realizam diariamente (treinamento), não tenham um eventual dispêndio de energia (por exemplo, diminuição de glicose plasmática), ao mesmo tempo em que, mantêm um aporte energético para a musculatura esquelética. Entretanto, os efeitos induzidos pelo

exercício físico não permanecem por longos períodos e são revertidos num curto espaço de tempo após a cessação do treinamento (HOUMARD et al., 1993; ARCIERO; SMITH; CALLES-ESCANDON, 1998).

Embora os efeitos do TF sobre o tecido adiposo sejam bastante estudados, muito pouco se conhece sobre as repercussões do período seguinte ao cessar do treinamento sobre este tecido, tal fenômeno, será denominado neste trabalho como período de destreinamento.

Destreinamento físico

A perda das adaptações fisiológicas e de desempenho ocorre rapidamente quando uma pessoa encerra sua participação no exercício regular. Vários estudos demonstraram que os efeitos do TF são rapidamente revertidos com a sua diminuição ou completa interrupção, tanto seus efeitos musculares, cardiorrespiratórios e metabólicos, tal fenômeno é conhecido na área do TF e desportos por Reversibilidade (APPLEGATE; UPTON; STERN, 1984; COYLE et al., 1985; EVANGELISTA; BRUM, 1999; GOLLNICK et al., 1984; MADSEN et al., 1993; PETIBOIS et al., 2004; SJOGAARD, 1984; WILLIAMS; THOMPSON, 2006).

Segundo alguns autores, poucas semanas de destreinamento levam a uma redução na capacidade metabólica, sendo que, muitos dos aprimoramentos induzidos pelo treinamento são perdidos dentro de alguns meses (MUJIKA; PADILLA S, 2001). Coyle et al. (1985) verificou que, após 84 dias de destreino, as enzimas oxidativas apresentavam diminuições de aproximadamente 60% na sua atividade, ao passo que as glicolíticas apresentavam pequenas alterações, mostrando que a capacidade aeróbia diminuia mais rapidamente que a anaeróbia (COYLE et al., 1985).

Em outros estudos, apenas 2 semanas de destreino, atletas sofreram redução de 4-6% no VO_2 máx, e de 40-60% nas enzimas succinato desidrogenase e citocromo oxidase (COYLE et al., 1985; HOFFMAN, 2002). Foram observadas também diminuições na força e na hipertrofia da musculatura do atleta com apenas algumas semanas de destreino (COYLE et al., 1985; HOFFMAN, 2002).

Em um estudo de Evangelista e Brum (1999), os autores revisaram trabalhos

que avaliavam a reversibilidade de parâmetros fisiológicos modificados pelo TF, entre eles, a atividade de enzimas oxidativas musculares, inclusive a citrato sintase em humanos. Nesse aspecto, observou-se que, na maioria dos casos, apesar do declínio da atividade das enzimas ao longo do destreinamento físico, independentemente do tempo de destreino, os valores finais ainda eram superiores aos valores pré-treinamento (EVANGELISTA; BRUM, 1999). A magnitude e o tempo da perda dessas adaptações são dependentes dos antecedentes do treinamento realizado e do grupo muscular específico (WILMORE; COSTILL, 1999).

Sabe-se, que a cessação do TF leva a um aumento do peso corpóreo e a um rápido acréscimo da massa adiposa tanto em humanos, quanto em modelos animais (APPLEGATE; UPTON; STERN, 1984; ALMERAS et al., 1997; PAULI et al., 2007). De acordo com Applegate e Stern (1984), o destreinamento está associado com um aumento na ingestão de calorias diárias, especialmente em ratos geneticamente predispostos a obesidade (APPLEGATE; UPTON; STERN, 1984). Entretanto, outros pesquisadores sugerem que este acréscimo da massa adiposa está relacionado a um aumento na atividade lipogênica durante o período de destreinamento. Nesses estudos não foram constatadas diferenças na ingestão de calorias entre os grupos (LAMBERT et al., 1994; PAULI et al., 2007).

Além do mais, alguns trabalhos demonstraram que a cessação do TF leva a mudanças na sensibilidade à insulina, nos lipídeos plasmáticos e na composição corporal tanto em humanos quanto em modelos animais (ROGERS et al., 1990; LIU et al., 2008; ARCIERO; SMIT; CALLES-ESCANDON, 1998; KUMP; BOOTH, 2005).

No tecido muscular, tal adaptação parece estar associada a uma menor concentração de GLUT-4 (HOST et al., 1998), à diminuição na expressão do receptor de insulina (IR) e de sua fosforilação em tirosina, da fosforilação da AKT, além de redução da subunidade beta do receptor de insulina (IRβ) e da sua fosforilação (KUMP; BOOTH, 2005). Contudo, sabe-se que alterações na adiposidade também podem acarretar em complicações na homeostase glicêmica, como resistência à insulina e hiperglicemia (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006).

Dessa forma, se o metabolismo do adipócito sofre as consequências diretas do TF, presume-se que também deverá sofrer a sua reversibilidade com o

destreinamento. Simsolo et al. (1993) analisou a atividade da enzima LPL nos tecidos muscular e adiposo em atletas corredores, e como esperado, o destreino induziu uma rápida diminuição na atividade desta enzima no tecido muscular (reversibilidade), por outro lado, curiosamente, no tecido adiposo, os autores constataram um aumento na atividade da LPL, o que contribui para a disponibilização de lipoproteínas (AG) que podem ser incorporadas em TAG, favorecendo o acúmulo de lipídios neste tecido (SIMSOLO et al., 1993).

Em um estudo recente realizado em nosso laboratório, observamos que após 4 semanas de interrupção do treinamento, a gordura epididimal (PE) dos animais destreinados equiparou-se aos sedentários, apresentando uma velocidade de incremento de massa adiposa muito superior aos demais grupos (treinado e sedentário). Esse incremento se deu em parte, por aumento na ingestão alimentar e, pelo aumento na capacidade lipogênica dos adipócitos da região PE (SERTIÉ, 2010).

Atualmente, tem-se destacado a propriedade do TAB de secretar substâncias com importantes efeitos biológicos. Algumas citocinas pró-inflamatórias produzidas e secretadas pelos adipócitos induzem resistência à insulina. Dentre elas, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) correlaciona-se negativamente com o metabolismo da glicose (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993; WARNE, 2003). Alguns estudos indicam que o destreinamento constitui um estímulo para o desenvolvimento da obesidade em humanos (SHEPARD et al., 2001; PETIBOIS et al., 2004), caracterizando-o com um estado de pré-obesidade (YASARI et al., 2007). Nessas circunstâncias, o rápido aumento da massa adiposa provocado pelo destreinamento pode favorecer a pré-disposição ao diabetes e até mesmo à obesidade.

Além do mais, sabe-se que o tecido adiposo está submetido a contínuo processo de remodelação (*turnover* celular), que normalmente mantêm a funcionalidade do tecido, mas que, em diferentes condições, este remodelamento pode levar a distúrbios metabólicos, como a resistência à insulina (LEE; WU; FRIED, 2010). Neste sentido, verificamos em nosso laboratório que a expressão gênica do PPARγ (importante fator de transcrição envolvido na adipogênese), e PREF-1 (marcador de pré-adipócitos), estavam aumentadas na fração do estroma vascular de animais treinados e destreinados (SERTIÉ, 2010). Curiosamente, apenas nos

animais destreinados verificou-se aumento na expressão de adiponectina, um marcador de adipócitos recém-diferenciados, no estroma vascular obtido de animais destreinados (SERTIÉ, 2010).

As pesquisas sobre o período de destreinamento e suas alterações metabólicas no adipócito ainda não estão bem esclarecidas e, além disso, não têm sido muito estudadas.

Assim, sabendo que a hipertrofia e a hiperplasia são as duas principais vias que levam ao aumento da massa adiposa total e, baseado em resultados anteriores de nosso grupo, a dúvida que nos coube foi há de que se o período de destreino (4 semanas) aumenta o número de adipócitos recém diferenciados no estroma vascular, o que ocorrerá com a massa, o volume e o metabolismo do TAB destes animais se o destreinamento se prolongar?

CONCLUSÕES

Por tanto, o presente estudo, juntamente com resultados prévios de nosso grupo, evidenciam que o TF reduz a massa e tamanho do TAB e que o destreino reverte este fenômeno. Além do mais, nossos achados descartam a hipótese levantada de que, num período maior, o destreino acarretaria aumento no número de adipócitos e, portanto, na possibilidade de isso se repercutir na massa e coxim do tecido.

Em síntese, os animais do grupo T apresentam redução na massa e diâmetro dos coxins adiposos e no caso da gordura PE, isto não se deu por adaptações na via lipolítica da célula adiposa. Por outro lado, o treinamento *per se* reduz a capacidade do adipócito em sintetizar TAG a partir de glicose, e que essa redução se fez na formação de glicerol. Assim, o menor diâmetro e massa adiposa PE, se deu, pela menor capacidade lipogênica. O grupo D, por sua vez, teve capacidade de síntese igual aos controles e regrediu aos níveis sedentários.

Dessa forma, nossos resultados contribuem, pelo menos em parte, para o princípio de reversibilidade no metabolismo do TAB. Ao passo que, no que tange a síntese de TAG a partir de glicose, este trabalho corrobora com estudos anteriores de nosso laboratório, em que 4 semanas de inatividade física reverte as adaptações metabólicas decorrentes do TF e o prolongamento deste período (8 semanas) não acarreta em possíveis modificações no coxim e no metabolismo do adipócito. No entanto, a manutenção do destreinamento físico proporciona um quadro de resistência à insulina e conseqüentemente, aumento nos níveis séricos deste hormônio. A menor capacidade da insulina em transportar glicose para o adipócito pode estar contribuindo para o desbalanço na homeostase glicêmica. Por outro lado, nossos resultados dão indícios de que a via da sinalização da insulina não está totalmente prejudicada, e que pode haver um possível efeito residual deste fenótipo em nossos testes.

REFERÊNCIAS

AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab,** v. 11, n. 8, p. 327-32, 2000.

ALMÉRAS, N. et al. Fat gain in female swimmers. **Physiol Behav,** v. 61, n. 6, p. 811-7, 1997.

ALP, P. R.; NEWSHOLME, E. A.; ZAMMIT, V. A. Activities of citrate synthase and NAD+-linked and NADP+-linked isocitrate dehydrogenase in muscle from vertebrates and invertebrates. **Biochem J,** v. 154, n. 3, p. 689-700, 1976.

APPLEGATE, E. A.; UPTON, D. E.; STERN, J. S. Exercise and detraining: effect on food intake, adiposity and lipogenesis in Osborne-Mendel rats made obese by a high fat diet. **J Nutr,** v. 114, n. 2, p. 447-59, 1984.

ARCIERO, P. J.; SMITH, D. L.; CALLES-ESCANDON, J. Effects of short-term inactivity on glucose tolerance, energy expenditure, and blood flow in trained subjects. **J Appl Physiol,** v. 84, n. 4, p. 1365-73, Apr 1998.

ARNOLD, J.; RICHARD, D. Detraining of exercise-trained rats: effects on energetic efficiency and brown adipose tissue thermogenesis. **Br J Nutr,** v. 57, n. 3, p. 363-70, 1987.

ASKEQ, E. W. et al. Lipogenesis and glyceride synthesis in the rat: response to diet and exercise. **J Nutr,** v. 105, n. 2, p. 190-9,1975.

BARBARA J. NICKLAS AND DORA M. BERMAN. Exercise and adipose tissue lipolysis in vitro. In: Endurance exercise and adipose tissue, 2001.

BAYNES, J.W.; DOMINICZAK, M.H. Bioquímica Médica. 1 ed, Ed. Elsevier, 2007.

BAZIN, R. AND FERRÉ, P. Assays of Lipogenic Enzymes. Methods in Molecular Biology, vol. 155: Adipose Tissue Protocols; 2001.

BERGMEYER, H. U.; BERNT, E. D- glucose determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. In: Bergmeyer H. U. ed. Methods of Enzymatic Analysis. Academic Press, London, 1196-1201, 1974.

BORGES-SILVA, C. N. et al. Pinealectomy impairs adipose tissue adaptability to exercise in rats. **J Pineal Res,** v. 38, n. 4, p. 278-83, 2005.

BORGES-SILVA, C. N. et al. Reduced lipolysis and increased lipogenesis in adipose tissue from pinealectomized rats adapted to training. **J Pineal Res,** v. 39, n. 2, p. 178-84, 2005

BURSTEIN, R. et al. Acute reversal of the enhanced insulin action in trained athletes. Association with insulin receptor changes. **Diabetes,** v. 34, n. 8, p. 756-60, 1985.

CLIFFORD, G. M. et al. Translocation of hormone-sensitive lipase and perilipin upon lipolytic stimulation of rat adipocytes. **J Biol Chem,** v. 275, n. 7, p. 5011-5, Feb 2000.

COLEMAN, R. A.; LEE, D. P. Enzymes of triacylglycerol synthesis and their regulation. **Prog Lipid Res,** v. 43, n. 2, p. 134-76, 2004.

COSTA, J. V.; DUARTE, J. S. [Adipose tissue and adipokines]. **Acta Med Port,** v. 19, n. 3, p. 251-6, 2006.

COYLE, E. F. et al. Effects of detraining on responses to submaximal exercise. **J Appl Physiol,** v. 59, n. 3, p. 853-9, 1985.

CRAIG, B. W. et al. Adaptation of fat cells to exercise: response of glucose uptake and oxidation to insulin. **J Appl Physiol,** v. 51, n. 6, p. 1500-6, 1981.

CRAIG, B. W.; THOMPSON, K.; HOLLOSZY, J. O. Effects of stopping training on size and response to insulin of fat cells in female rats. **J Appl Physiol,** v. 54, n. 2, p. 571-5, 1983.

CRAIG, B. W.; FOLEY, P. J. Effects of cell size and exercise on glucose uptake and metabolism in adipocytes of female rats. **J Appl Physiol,** v. 57, n. 4, p. 1120-5, 1984.

CRAIG, B. W.; TREADWAY, J. Glucose uptake and oxidation in fat cells of trained and sedentary pregnant rats. **J Appl Physiol,** v. 60, n. 5, p. 1704-9, 1986.

CRAIG, B. W.; GARTHWAITE, S. M.; HOLLOSZY, J. O. Adipocyte insulin resistance: effects of aging, obesity, exercise, and food restriction. **J Appl Physiol,** v. 62, n. 1, p. 95-100, 1987.

CRAIG, B. W. et al. The influence of training-detraining upon the heart, muscle and adipose tissue of female rats. **Mech Ageing Dev,** v. 57, n. 1, p. 49-61, 1991.

DA LUZ, G. et al. Endurance exercise training ameliorates insulin resistance and reticulum stress in adipose and hepatic tissue in obese rats. **Eur J Appl Physiol,** v. 111, n. 9, p. 2015-23, 2011.

DE GLISEZINSKI, I. et al. Adrenaline but not noradrenaline is a determinant of exercise-induced lipid mobilization in human subcutaneous adipose tissue. **J Physiol,** v. 587, n. Pt 13, p. 3393-404, 2009.

DOLE, V. P.; MEINERTZ, H. Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues. **J Biol Chem,** v. 235, p. 2595-9, 1960.

ENEVOLDSEN, L. H. et al. Effect of exercise training on in vivo lipolysis in intra-abdominal adipose tissue in rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab,** v. 279, n. 3, p. E585-92, 2000.

EVANGELISTA, F. S.; BRUM, P. C. Effects of Physical Detraining on Athlete Performance: A Review About Skeletal Muscle and Cardiovascular Changes**. Rev. paul. Educ. Fís.**, São Paulo, v. 13. n.2, p. 239-49, 1999.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol,** v. 115, n. 5, p. 911-9; quiz 920, 2005.

FERRÉ, P.; FOUFELLE, F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. **Horm Res,** v. 68, n. 2, p. 72-82, 2007.

FERRÉ, P; BAZIN, R. Assays of Lipogenic Enzymes. Methods in Molecular Biology, vol. 155: Adipose Tissue Protocols; 2001.

FIEBIG, R. et al. Exercise training down-regulates hepatic lipogenic enzymes in meal-fed rats: fructose versus complex-carbohydrate diets. **J Nutr,** v. 128, n. 5, p. 810-7, 1998.

FINE, J. B.; DIGIROLAMO, M. A simple method to predict cellular density in adipocyte metabolic incubations. **Int J Obes Relat Metab Disord,** v. 21, n. 9, p. 764-8, 1997.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J; et.al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arq.Bras.Endroci.Metab**, v.50, n.2. 2006.

FRAYN, K.N., **Metabolic Regulation: A Human Perspective**, Portland Press, London, 1996.

FRAYN, K.N., Studies of human adipose tissue in vivo, in **Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries**. J.M. Kinney and H.N. Tucker, Eds., Raven Press, New York, 1992.

GESTA, S.; TSENG, Y. H.; KAHN, C. R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. **Cell,** v. 131, n. 2, p. 242-56, 2007.

GLISEZINSKI, DE I; LARROUY. D. Adrenaline but not noradrenaline is a determinant of exercise-induced lipid mobilization in human subcutaneous adipose tissue**. J Physiol**. v. 587. n. 13, p. 3393–3404, 2009.

GOLLNICK, P.D., MOORE, R.L., RIEDY, M., QUINTINSKIE J.J. Significance of Skeletal Muscle Oxidative Changes with Endurance Training and Detraining. Medicine Sports Sci., v. 17, p. 215-229, 1984.

GOODPASTER, B. H., HE, J., WATKINS, S., AND KELLEY, D. E. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. **J. Clin. Endocrinol. Metab**. v. 86, p. 5755–5761, 2001.

GOODYEAR, L. J. et al. Exercise training normalizes glucose metabolism in a rat model of impaired glucose tolerance. **Metabolism,** v. 40, n. 5, p. 455-64, 1991a.

GREGOIRE, F. M.; SMAS, C. M.; SUL, H. S. Understanding adipocyte differentiation. **Physiol Rev,** v. 78, n. 3, p. 783-809, 1998.

GRIFFITHS, M. A. et al. Exercise down-regulates hepatic lipogenic enzymes in food-deprived and refed rats. **J Nutr,** v. 126, n. 8, p. 1959-71, 1996.

HEIDARIANPOUR, A. Does detraining restore influence of exercise training on microvascular responses in streptozotocin-induced diabetic rats? **Microvasc Res,** v. 80, n. 3, p. 422-6, 2010.

HILLGARTNER, F. B.; SALATI, L. M.; GOODRIDGE, A. G. Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis. **Physiol Rev,** v. 75, n. 1, p. 47-76, 1995.

HOFFMAN, JAY. **Physiological Aspects of Sport Training and Performance**. Editora Human Kinetics, 2002.

HOLLOWAY, G. P. Mitochondrial function and dysfunction in exercise and insulin resistance. **Appl Physiol Nutr Metab,** v. 34, n. 3, p. 440-6, 2009.

HOROWITZ, J. F.; KLEIN, S. Lipid metabolism during endurance exercise. **Am J Clin Nutr,** v. 72, n. 2 Suppl, p. 558S-63S, 2000.

HOST, H. H. et al. Rapid reversal of adaptive increases in muscle GLUT-4 and glucose transport capacity after training cessation. **J Appl Physiol,** v. 84, n. 3, p. 798-802, 1998.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science,** v. 259, n. 5091, p. 87-91, 1993.

HOUMARD, J. A. et al. Training cessation does not alter GLUT-4 protein levels in human skeletal muscle. **J Appl Physiol,** v. 74, n. 2, p. 776-81, 1993.

JACOB, S. et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. **Diabetes,** v. 48, n. 5, p. 1113-9, 1999.

JAWORSKI, K. et al. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,** v. 293, n. 1, p. G1-4, 2007.

JEFFREY FH, KLEIN S. Lipid metabolism during endurance exercise**. Am. J. Clin. Nutr**, v72: p.558-563, 2000.

KOVACS, E. M.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. Effects of (-)-hydroxycitrate on net fat synthesis as de novo lipogenesis. **Physiol Behav,** v. 88, n. 4-5, p. 371-81, 2006.

KRAL, J. G. et al. The effects of physical exercise on fat cell metabolism in the rat. **Acta Physiol Scand,** v. 90, n. 4, p. 664-72, 1974.

KREIER, F. et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat--functional implications. **J Clin Invest,** v. 110, n. 9, p. 1243-50, 2002.

KUMP, D. S.; BOOTH, F. W. Sustained rise in triacylglycerol synthesis and increased epididymal fat mass when rats cease voluntary wheel running. **J Physiol,** v. 565, n. Pt 3, p. 911-25, 2005.

LAMBERT, E. V. et al. Enhanced adipose tissue lipoprotein lipase activity in detrained rats: independent of changes in food intake. **J Appl Physiol,** v. 77, n. 6, p. 2564-71, 1994.

LAMBERT, E. V., WOODING, G., LAMBERT, M. I., KOESLAG, J. H. & NOAKES, T. D. Enhanced adipose tissue lipoprotein lipase activity in detrained rats: independent of changes in food intake. **J Appl Physiol** v. 7. p. 2564-2571, 1994.

LAWRENCE, J. C. et al. Effects of aging and exercise on insulin action in rat adipocytes are correlated with changes in fat cell volume. **J Gerontol,** v. 44, n. 4, p. B88-92, 1989.

LEE, M. J.; WU, Y.; FRIED, S. K. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care,** v. 13, n. 4, p. 371-6, 2010.

LEEK, B. T. et al. Effect of acute exercise on citrate synthase activity in untrained and trained human skeletal muscle. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,** v. 280, n. 2, p. R441-7, 2001.

LEEK, B. T., MUDALIAR, S. R., HENRY, R., MATHIEU-COSTELLO, O. & RICHARDSON, R. S. Effect of acute exercise on citrate synthase activity in untrained and trained human skeletal muscle. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. V. 280, p. 441-447, 2001.

LEHNEN, A. M. et al. The beneficial effects of exercise in rodents are preserved after detraining: a phenomenon unrelated to GLUT4 expression. **Cardiovasc Diabetol,** v. 9, p. 67, 2010.

LEHNINGER, A.L., Principles of Biochemistry, Worth Publishers, New York, 1982.

LETEXIER, D. et al. Comparison of the expression and activity of the lipogenic pathway in human and rat adipose tissue. **J Lipid Res,** v. 44, n. 11, p. 2127-34, 2003.

LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R.; HERMANS, M. P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. **Diabetes Care,** v. 21, n. 12, p. 2191-2, 1998.

LIMA, F. B. et al. The regulation of insulin action in isolated adipocytes. Role of the periodicity of food intake, time of day and melatonin. **Braz J Med Biol Res,** v. 27, n. 4, p. 995-1000, 1994.

LIU, T. C. et al. Effects of short-term detraining on measures of obesity and glucose tolerance in elite athletes. **J Sports Sci,** v. 26, n. 9, p. 919-25, 2008.

LUCIANO, E. et al. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. **Eur J Endocrinol,** v. 147, n. 1, p. 149-57, 2002.

MADSEN, K. et al. Effects of detraining on endurance capacity and metabolic changes during prolonged exhaustive exercise. **J Appl Physiol,** v. 75, n. 4, p. 1444-51, 1993.

MAUGHAN R, GLEESON M, GREENHAFF PL. **Bioquímica do Exercício e do Treinamento**. São Paulo: Manole, 2000.

MCCOY, M., PROIETTO, J. AND HARGREVES, M. Effect of training cessation on GLUT-4 protein in human skeletal muscle. **J. Appl. Physiol**. V. 77, p. 1532–1536, 1994.

MERSMANN, H. J. Lipoprotein and hormone-sensitive lipases in porcine adipose tissue. **J Anim Sci,** v. 76, n. 5, p. 1396-404, 1998.

MIYAZAKI, S. et al. Effect of exercise training on adipocyte-size-dependent expression of leptin and adiponectin. **Life Sci,** v. 86, n. 17-18, p. 691-8, 2010.

MUJIKA, I.; PADILLA, S. Detraining: loss of training-induced physiological and performance adaptations. Part I: short term insufficient training stimulus. **Sports Med,** v. 30, n. 2, p. 79-87, 2000.

MUJIKA, I.; PADILLA, S. Cardiorespiratory and metabolic characteristics of detraining in humans. **Med Sci Sports Exerc**. v. 33. p. 413, 2001.

NAGASAWA, J.; MURAOKA, I.; SATO, Y. Long-lasting effect of training on insulin responsiveness in the rat. **Int J Sports Med,** v. 16, n. 2, p. 91-3, 1995.

NEWSHOLME, E. A.; WILLIAMS, T. The role of phosphoenolpyruvate carboxykinase in amino acid metabolism in muscle. **Biochem J,** v. 176, n. 2, p. 623-6, 1978.

NOGALSKA, A. et al. The age-related inverse relationship between ob and lipogenic enzymes genes expression in rat white adipose tissue. **Exp Gerontol,** v. 38, n. 4, p. 415-22, 2003.

NOMURA, S. et al. Possible mechanisms by which adipocyte lipolysis is enhanced in exercise-trained rats. **Biochem Biophys Res Commun,** v. 295, n. 2, p. 236-42, 2002.

NORRBOM, J. et al. PGC-1alpha mRNA expression is influenced by metabolic perturbation in exercising human skeletal muscle. **J Appl Physiol,** v. 96, n. 1, p. 189-94, 2004.

O'DONOVAN, G. et al. The effects of 24 weeks of moderate- or high-intensity exercise on insulin resistance. **Eur J Appl Physiol,** v. 95, n. 5-6, p. 522-8, 2005.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol,** v. 11, n. 2, p. 85-97, 2011.

PALMER, W. K.; TIPTON, C. M. Effect of training on adipocyte glucose metabolism and insulin responsiveness. **Fed Proc,** v. 33, n. 8, p. 1964-8, 1974.

PATTI, M. E. et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. **Proc Natl Acad Sci U S A,** v. 100, n. 14, p. 8466-71, 2003.

PAULI, J. R.; et al. Mecanismos moleculares de indução de obesidade e resistência à insulina em animais destreinados submetidos a uma dieta rica em lipídies. Motriz. **Rev de Educ Fís**. UNESP, Rio Claro, v. 13, p. S19-S28, 2007.

PÉNICAUD, L. et al. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. **Nutrition,** v. 16, n. 10, p. 903-8, 2000.

PERES, S. B. et al. Endurance exercise training increases insulin responsiveness in isolated adipocytes through IRS/PI3-kinase/Akt pathway. **J Appl Physiol,** v. 98, n. 3, p. 1037-43, 2005.

PERSEGHIN, G. et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. **Diabetes,** v. 48, n. 8, p. 1600-6, 1999.

PESSIN, J. E.; SALTIEL, A. R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **J Clin Invest,** v. 106, n. 2, p. 165-9, 2000.

PETIBOIS, C. et al. Lipid profile disorders induced by long-term cessation of physical activity in previously highly endurance-trained subjects. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 89, n. 7, p. 3377-84, 2004.

REBECCA J. TUNSTALL, KATE A. MEHAN, et.al; Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. **Am J Phy Endo Metab**. v. 283: p. E66–E72, 2002.

RECTOR, R. S. et al. Cessation of daily exercise dramatically alters precursors of hepatic steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. **J Physiol,** v. 586, n. Pt 17, p. 4241-9, 2008.

REYNOLDS, T. H. et al. Transient enhancement of GLUT-4 levels in rat epitrochlearis muscle after exercise training. **J Appl Physiol,** v. 88, n. 6, p. 2240-5, 2000.

RODBELL, M. Metabolism of isolated fat cells. I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. **J Biol Chem,** v. 239, p. 375-80, 1964.

RODNICK, K. J. et al. Improved insulin action in muscle, liver, and adipose tissue in physically trained human subjects. **Am J Physiol,** v. 253, n. 5 Pt 1, p. E489-95, 1987.

RODNICK, K. J., HASKELL, W. L., SWISLOCKI, A. L., FOLEY, J. E. & REAVEN, G. M. Improved insulin action in muscle, liver, and adipose tissue in physically trained human subjects. **Am J Physiol** v. 253, p. E489-495, 1987.

ROGERS, M. A. et al. Effect of 10 days of physical inactivity on glucose tolerance in master athletes. **J Appl Physiol,** v. 68, n. 5, p. 1833-7, 1990.

ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. **Nature,** v. 444, n. 7121, p. 847-53, 2006.

RUSSELL, A. P. Lipotoxicity: the obese and endurance-trained paradox. **Int J Obes Relat Metab Disord,** v. 28 Suppl 4, p. S66-71, 2004.

SAKURAI, T. et al. Effects of exercise training on adipogenesis of stromal-vascular fraction cells in rat epididymal white adipose tissue. **Acta Physiol (Oxf),** v. 200, n. 4, p. 325-38, 2010.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature,** v. 414, n. 6865, p. 799-806, 2001.

SAMBROOK, J.; FRITSCH, E.F.; MANIATIS, T. **Molecular cloning: a laboratory manual**. Cold Spring, Cold Spring Harbor Press, V.3. 1989.

SERTIÉ, R. A. L. Repercussões do destreinamento físico sobre o metabolismo e a celularidade do tecido adiposo branco periepididimal de ratos. São Paulo, 2010. Tese de doutorado – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.

SHEPHERD, P. R. et al. Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. **J Biol Chem,** v. 268, n. 30, p. 22243-6, 1993.

SIMSOLO, R. B.; ONG, J. M.; KERN, P. A. The regulation of adipose tissue and muscle lipoprotein lipase in runners by detraining. **J Clin Invest,** v. 92, n. 5, p. 2124-30, 1993.

SJOGAARD, G. Changes in Skeletal Muscles Capillarity and Enzyme Activity with Training and Detraining. **Med Sport Sci**., v. 17, p. 202-214, 1984.

STALLKNECHT, B. Effects of acute endurance exercise and physical training on glucose metabolism in white adipose tissue. In: **Endurance exercise and adipose tissue**, 2001.

STALLKNECHT, B. Influence of physical training on adipose tissue metabolism--with special focus on effects of insulin and epinephrine. **Dan Med Bull,** v. 51, n. 1, p. 1-33, 2004.

SUMMERMATTER, S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor {gamma} coactivator 1{alpha} (PGC-1{alpha}) promotes skeletal muscle lipid refueling in vivo by activating de novo lipogenesis and the pentose phosphate pathway. **J Biol Chem,** v. 285, n. 43, p. 32793-800, 2010.

TANSEY, J. T. et al. Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. **Proc Natl Acad Sci U S A,** v. 98, n. 11, p. 6494-9, 2001.

TERAN-GARCIA, M. et al. Endurance training-induced changes in insulin sensitivity and gene expression. **Am J Physiol Endocrinol Metab,** v. 288, n. 6, p. E1168-78, 2005.

TRAYHURN, P.; BEATTIE, J. H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. **Proc Nutr Soc,** v. 60, n. 3, p. 329-39, 2001.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. **Biochem Soc Trans,** v. 33, n. Pt 5, p. 1078-81, 2005.

TSAI, A. C.; ROSENBERG, R.; BORER, K. T. Metabolic alterations induced by voluntary exercise and discontinuation of exercise in hamsters. **Am J Clin Nutr,** v. 35, n. 5, p. 943-9, 1982.

TUNSTALL, R. J. et al. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab,** v. 283, n. 1, p. E66-72, 2002.

VINTEN, J.; GALBO, H. Effect of physical training on transport and metabolism of glucose in adipocytes. **Am J Physiol,** v. 244, n. 2, p. E129-34, 1983.

WARDZALA, L. J. et al. Physical training of lean and genetically obese Zucker rats: effect on fat cell metabolism. **Am J Physiol,** v. 243, n. 5, p. E418-26, 1982.

WARNE, J. P. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. **J Endocrinol,** v. 177, n. 3, p. 351-5, 2003.

WIDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, K. T. **Fisiologia Humana: os mecanismos das funções corporais**. Tradução de Vander, Sherman, Luciano. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 588 Tradução de: Human physiology: the machanisms of body function, 9th ed, 2006.

WILLIAMS, P. T.; THOMPSON, P. D. Dose-dependent effects of training and detraining on weight in 6406 runners during 7.4 years. **Obesity (Silver Spring),** v. 14, n. 11, p. 1975-84, 2006.

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L. **Physiology of Sport and Exercise**. Humans Kinetics, 2, 1999.

YASARI, S. et al. Effect of the detraining status on high-fat diet induced fat accumulation in the adipose tissue and liver in female rats. **Physiol Behav,** v. 91, n. 2-3, p. 281-9, 2007.

ZABALA, A. et al. trans-10,cis-12 Conjugated linoleic acid inhibits lipoprotein lipase but increases the activity of lipogenic enzymes in adipose tissue from hamsters fed an atherogenic diet. **Br J Nutr,** v. 95, n. 6, p. 1112-9, 2006.

ZECHNER R, STRAUSS J, FRANK S, WAGNER E, HOFMANN W, KRATKY D, et al. The role of lipoprotein lipase in adipose tissue development and metabolism. **Int J Obes Relat Metabol Disord**. v. 24, p. S53-S56, 2000

ZIMMERMANN, R. et al. Fate of fat: the role of adipose triglyceride lipase in lipolysis. **Biochim Biophys Acta,** v. 1791, n. 6, p. 494-500, 2009.