ANDRÉ RICARDO GOMES DE PROENÇA

**EFEITOS DE UMA SESSÃO AGUDA DE EXERCÍCIO
E DO TREINAMENTO SOBRE A ATIVIDADE METABÓLICA
DE DIFERENTES TERRITÓRIOS ADIPOSOS DE RATOS WISTAR.**

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.Tit. Fábio Bessa Lima

São Paulo
2010

RESUMO

PROENÇA, A. R. G. **Efeitos de uma sessão aguda de exercício e do treinamento sobre a atividade metabólica de diferentes territórios adiposos de ratos wistar.** 2010 109 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; São Paulo, 2010.

Existe uma forte relação entre inatividade física e a presença de fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e obesidade. Sabe-se que a prática regular de exercícios físicos é recomendada na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, seus fatores de risco e outras doenças crônicas. Uma única sessão de exercício físico melhora a sensibilidade à insulina, mas o ganho proporcionado pelo treinamento regride após poucos dias de inatividade, ressaltando assim o papel agudo do exercício físico sobre a sensibilidade à insulina. Além de reduzir a insulinemia, o exercício é ainda responsável por outras alterações hormonais, como por exemplo, elevação nas concentrações de catecolaminas, hormônio de crescimento (GH) e cortisol, assim como, aumento na produção de interleucina-6 (IL-6). Assim, o presente estudo procurou averiguar como o treinamento físico modifica a resposta metabólica do tecido adiposo frente a uma sessão aguda de exercício em animais previamente treinados ou sedentários. Foram analisados consumo de água e ração, peso e estado de condicionamento físico de modo a caracterizar as diferenças entre treinados e sedentários. Ao final do período de treinamento, os animais foram divididos em 4 grupos, TA e SA (treinados e sedentários submetidos a sessão aguda) TR e SR (treinados e sedentários não submetidos a sessão aguda). Após a realização da sessão aguda, os animais foram sacrificados. Em adipócitos isolados de gorduras epididimal e subcutânea foram realizados testes biológicos (captação de [^3H]-2-desoxiglicose [^3H -2DG] estimulada pela insulina, incorporação de D-[U- ^{14}C]-glicose e ^{14}C -acetato em lipídeos, incorporação de D-[U- ^{14}C]-glicose em AG de TAG, oxidação de D-[U- ^{14}C]-glicose e [^{14}C]-acetato até $^{14}\text{CO}_2$, e resposta lipolítica frente a um agente beta-adrenérgico, o isoproterenol). Amostras de soro foram coletadas para determinação de glicemia, insulinemia, AGL, TAG, Colesterol Total e HDL-c, e amostras de tecido adiposo (PE e SC) foram utilizadas para estudo das expressões gênicas de receptores adrenérgicos (β -2, β -3 e α -2a) e das enzimas

HSL (lipolítica) e FAS (lipogênica). Observamos que o treinamento (mais do que a sessão aguda de exercício) induziu aumento da taxa lipolítica basal e uma menor incorporação de glicose em AG de TAG, causando assim uma redução nos depósitos de gordura. Esta redução na massa dos coxins adiposos ocorreu por uma hipotrofia dos adipócitos e não por uma redução no seu número. A sessão aguda de exercício promoveu um aumento da taxa lipolítica nos animais, embora não tenha causado alterações nas adaptações cronicamente estabelecidas pelo treinamento. Adicionalmente, a sessão aguda de exercício promoveu um aumento na concentração sérica de AGL, ao passo que o treinamento foi responsável por uma redução da concentração sérica de TAG, Colesterol Total e de insulina, sem alterar a glicemia. O treinamento e a sessão aguda foram responsáveis também pelo aumento da expressão do receptor adrenérgico β -2, corroborando os resultados obtidos na lipólise. Em contrapartida, as expressões de genes de proteínas anti-lipolíticas e pró-lipogênicas (receptor adrenérgico α -2a e a enzima lipogênica FAS) também estavam aumentadas frente ao treinamento ou à sessão aguda de exercício.

Palavras-chave: Tecido adiposo. Treinamento físico. Efeitos agudos. Metabolismo. Expressão gênica.

ABSTRACT

PROENÇA, A. R. G. **Effects of an acute session of exercise and of the exercise training on the metabolic activity of different adipose territories of wistar rats.** 2010. 109 p. Master thesis (Physiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

There is a strong link between physical inactivity and presence of cardiovascular risk factors like hypertension, insulin resistance, diabetes, dyslipidemia and obesity. It is known that regular physical exercise is recommended for the prevention and treatment of cardiovascular disease, its risk factors and other chronic diseases. A single session of exercise improves insulin sensitivity, but the improvement provided by training decreases after a few days of inactivity, thus underscoring the role of acute exercise on insulin sensitivity. In addition to reducing insulin, exercise is also responsible for other hormonal changes, such as elevated concentrations of catecholamines, growth hormone (GH) and cortisol, as well as increased production of interleukine 6 (IL-6). Thus, this study sought to determine how exercise training alters the metabolic response of adipose tissue compared to an acute session of exercise in trained or sedentary animals. We analyzed water and food consumption, weight and aerobic fitness in order to characterize the differences between trained and sedentary. At the end of the training period, the animals were divided into 4 groups, TA and SA (trained and sedentary animals submitted to acute session) TR and SR (trained and sedentary animals not submitted to acute session). After completed the acute session, the animals were sacrificed. In isolated adipocytes from epididymal and subcutaneous fat, biological tests were done ($[^3\text{H}]$ -2-deoxyglucose uptake $[^3\text{H}$ -2DG] stimulated by insulin, D-[U- ^{14}C]-glucose and $[^{14}\text{C}]$ -acetate incorporation into lipids, D-[U- ^{14}C]-glucose incorporation into fatty acids (FA) of TAG, D-[U- ^{14}C]-glucose and $[^{14}\text{C}]$ -acetate oxidation to $^{14}\text{CO}_2$, and lipolytic response to a beta-adrenergic agent, isoproterenol). Serum samples were collected for determination of glucose, insulin, FFA, TAG, total cholesterol and HDL-C, and adipose tissue samples (SC and EP) were used to study the gene expression of adrenergic receptors (β -2, β -3 and α -2a) and HSL (lipolytic) and FAS (lipogenic) enzymes. We observed that the training (rather than the acute exercise session) induced increase in basal lipolytic rate and lowered glucose incorporation into FA to

TAG, causing reduction in fat deposits. This reduction in the fatty pads masses occurred by hypotrophy of adipocytes and not by a reduction in their number. The acute exercise session promoted an increase in lipolytic rate in animals, although it has not caused changes in chronical adjustments established by training. Additionally, the acute exercise session promoted an increase in serum FFA, whereas training was responsible for a reduction in serum TAG, total cholesterol and insulin, without altering blood glucose. Training and acute session were also responsible for the increased expression of β -2 adrenergic receptor, corroborating the results in lipolysis. In contrast, the expression of genes for proteins anti-lipolytic and pro-lipogenic (α -2a adrenergic receptor and the lipogenic enzyme FAS) were also higher after training or acute exercise session.

Keywords: Adipose tissue. Physical training. Acute effects. Metabolism. Gene expression.

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Inatividade física e suas consequências

Inúmeros estudos epidemiológicos evidenciam forte relação entre inatividade física e a presença de fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e obesidade^{1,2}. A tendência ao desenvolvimento de obesidade ocorre principalmente pela combinação de hábitos alimentares com dietas ricas em gorduras e açúcares e aumento do sedentarismo³.

O hábito da prática de exercícios físicos é influenciado na criança pelos pais e, quando desenvolvidos nesta fase, tendem a se manter do mesmo modo até a fase adulta⁴. Além disso, uma redução natural no gasto energético é observada com a modernização, ocasionando um estilo de vida mais sedentário⁵. No mundo contemporâneo, são vários os fatores que favorecem um estilo de vida mais sedentário. A grande parte dos trabalhadores realiza suas funções em seus empregos sem muito gasto de energia, os avanços tecnológicos possibilitam para atividades do dia-a-dia maior conforto com menor gasto energético (carro com direção hidráulica, controle remoto, elevadores, computadores, e outros). O estresse psicológico ou físico da vida moderna devido ao acúmulo de tarefas a serem cumpridas em um só dia reflete-se em falta de tempo para prática de exercício físico regular que, somada à ingestão de alimentos, com elevado teor calórico e baixo valor nutritivo, permite que cada vez mais adultos jovens e crianças tornem-se obesos.

Um estilo de vida sedentário ou com nível de atividade mais baixo do que o habitual é responsável por grande parte dos casos de sobrepeso e obesidade em adultos. Se uma pessoa diminuir em cerca de 300 kcal seu gasto energético diário, isso irá gerar um balanço positivo de energia, que se traduzirá em um excesso de calorias consumidas de mais de 100.000 em um ano. Isso levará a um ganho de peso de cerca de 6 a 8 kg, em um ano⁶. O ganho de peso seria progressivamente menor, pois haveria um aumento gradativo da taxa metabólica em repouso e em movimento, causado pelo aumento da massa corporal.

De fato, a obesidade tem sido identificada como a doença que tem sua incidência ampliada mais rapidamente não só em países industrializados, mas pelo mundo todo⁷.

A obesidade é comumente associada a um conjunto de doenças metabólicas, como hipertensão, arteriosclerose, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 e que levam o nome de Síndrome Metabólica (SM)⁸. De acordo com a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SM⁹, a SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares onde a resistência à insulina é um importante componente no seu diagnóstico. Estudos demonstraram que há a ocorrência de resistência à insulina e hiperinsulinemia antes de outras manifestações da SM, podendo ser o fator determinante e desencadeador desta síndrome^{8,10}.

A insulina tem como uma de suas principais funções, senão a principal, a de auxiliar na regulação do metabolismo e balanço energético, promovendo a captação da glicose do sangue por células de tecidos dependentes de insulina¹¹. Os principais tecidos alvos da insulina no organismo são o fígado, o músculo esquelético e o tecido adiposo¹¹.

A ingestão de alimentos refinados provoca no período pós-prandial, um aumento da glicose no sangue, a qual é responsável pela produção exagerada de insulina: a hiperinsulinemia. Em consequência da menor captação de glicose, torna-se necessário uma maior produção de insulina pelo pâncreas para a manutenção dos níveis glicêmicos normais, aumentando-se desta forma os níveis circulantes de insulina¹². Com o passar do tempo, a persistência da hiperinsulinemia acarreta a diminuição da sensibilidade dos receptores de membrana à insulina e surge a resistência à insulina, a qual aumenta ainda mais a glicemia em um verdadeiro ciclo vicioso¹³. A resistência à insulina é uma condição, genética e/ou adquirida, na qual concentrações fisiológicas de insulina causam uma resposta subnormal na captação de glicose pelas células, especialmente nas musculares e adiposas¹⁴. Naturalmente, polimorfismos genéticos podem facilitar o efeito da obesidade, da inatividade física e do envelhecimento na regulação negativa da ação da insulina tanto no receptor quanto em moléculas pós-receptor, justificando desta maneira a base poligênica e ambiental da resistência insulínica¹⁵.

No músculo, a insulina estimula a captação de glicose pelas células, sendo que este substrato pode sofrer oxidação, assim como, ser armazenado na forma de glicogênio. Este hormônio estimula também enzimas envolvidas nestes dois processos: a piruvato desidrogenase (oxidação), a glicogênio sintetase (síntese de

glicogênio) e sobre a degradação de proteínas e do triacilglicerol dos depósitos musculares¹⁶.

No tecido adiposo, a insulina, um hormônio de natureza anabólica, estimula a lipogênese por meio do aumento da captação de glicose, via recrutamento dos transportadores de glicose (GLUT-4) para a membrana plasmática e da disponibilidade de ácidos graxos livres (AGL). A glicose fornece substrato para a síntese de triacilgliceróis (TAG) pelo tecido adiposo, podendo ser convertida, no interior do adipócito, em glicerol-3-fosfato, utilizado na esterificação de ácidos graxos, ou diretamente em ácidos graxos pela via da lipogênese *de novo*¹⁶.

Podemos perceber que o sedentarismo contribui com o desbalanço energético, fazendo com que o indivíduo passe a ter armazenamento maior do que a mobilização energética, tendo assim um aumento no peso corporal representado principalmente pelo tecido adiposo. Além disso, o indivíduo sedentário deixa de contar com algumas contribuições fisiológicas que são promovidas pelo exercício, como por exemplo, captação de glicose independente da insulina, a qual envolve mecanismos que culminam em um aumento da translocação de GLUT-4 para a membrana plasmática¹⁷.

1.2 O papel do tecido adiposo branco

O tecido adiposo branco (TAB) apresenta várias funções. Por ser difuso e estar presente infiltrado em órgãos e estruturas internas, ele oferece proteção mecânica contra choques e traumatismos externos, possibilita um adequado deslizamento entre vísceras e feixes musculares, sem causar um comprometimento da funcionalidade e da integridade dos mesmos. Além disso, é um excelente isolante térmico que, somado a sua morfologia e distribuição pelo organismo incluindo derme e região subcutânea, contribui de forma importante para a manutenção da temperatura corporal¹⁸.

O TAB é o principal reservatório energético do organismo. Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de TAG em seu citoplasma, sem que isso prejudique sua integridade funcional. Ele armazena energia com necessidade de pouca água e seu conteúdo fornece mais calorias por gramas em comparação ao carboidrato (9 kcal.g^{-1} vs. 4 kcal.g^{-1}), o que lhe garante o *status* de importante sistema tamponante para o balanço energético¹⁸.

Além das funções descritas anteriormente, o TAB é um órgão ativo, uma glândula endócrina que, além de receber sinalizações hormonais, como a realizada pela insulina, produz substâncias biologicamente ativas, denominadas de adipocinas¹⁹. Estas compreendem uma diversidade de moléculas altamente ativas liberadas abundantemente pelos adipócitos, como leptina, adiponectina, resistina, apelina ou visfatina, assim como, moléculas um pouco mais clássicas, como o fator- α de necrose tumoral (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6)²⁰. A leptina e a adiponectina são associadas com a regulação do equilíbrio de energia e ação da insulina²¹. A leptina sinaliza o SNC sobre os estoques corporais de energia desempenhando papel importante na homeotase energética, já a adiponectina possui como uma de suas ações, a de aumentar a sensibilidade à insulina¹⁸.

O TAB possui intensa atividade metabólica, que contribui de maneira importante para o controle homeostático energético do organismo. Essa função importante juntamente com a sua projeção nos últimos tempos fez com que o TAB passasse a ser considerado órgão central do controle metabólico. Muitos hormônios atuam modulando o metabolismo do TAB (insulina, leptina, adiponectina, catecolaminas, glicocorticóides, IL-6, dentre outros).

As ações metabólicas principais do TAB são divididas em armazenamento (lipogênese) e mobilização (lipólise), que são funções fundamentais do adipócito. Ambos são regulados pela integração dos mecanismos endócrino e neural, que cooperam para manter a massa adiposa relativamente constante frente às condições habituais. Isto é alcançado, por exemplo, através da habilidade do adipócito em sinalizar o tamanho dos estoques de TAG ao cérebro, através da leptina²².

Na lipogênese em humanos, quase todos os TAGs armazenados nos adipócitos são derivados da captação na corrente sanguínea de AGL. Os AGL podem estar ligados e serem transportados pela albumina ou podem ser liberados pela hidrólise de TAG (incorporados em lipoproteínas) circulante sob ação da lipase de lipoproteína (LPL) presente nas superfícies endoteliais dos capilares, esta enzima é expressa no tecido adiposo e em vários outros tecidos. No TAB, a LPL é fortemente supra-regulada através da ação da insulina. Isto dá ao TAB um papel especial na remoção e armazenamento dos TAG em circulação depois das refeições. A LPL é sintetizada nos adipócitos e depois exportada para os capilares onde se liga à parede luminal das células endoteliais através de uma interação com

a superfície celular. As lipoproteínas são muito grandes para penetrar o endotélio, logo, a LPL atua liberando AGL, que cruzam o endotélio chegando ao adipócito²². A entrada dos AGL no adipócito exige processos específicos que envolvem transportadores que facilitam a entrada dos ácidos graxos (FAT/CD36, FATP, FABP)²³.

A outra ação metabólica importante realizada pelo TAB é a lipólise de TAG. Esta ação é responsável pela liberação de três moléculas de AGL e uma de glicerol. É um processo dependente da ativação da enzima lipase hormônio-sensível (HSL) por meio de uma fosforilação realizada pela cinase protéica A (PKA). Este processo é estimulado principalmente por catecolaminas e ocorre durante o jejum ou em condições de grande demanda energética, como o exercício físico e certas situações de *stress*, nas quais há intensa ação simpática. As catecolaminas se ligam em receptores B-adrenérgico que estão acoplados a proteína G estimulatória promovendo uma cascata de sinalização, a qual culmina em um aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico (AMPC) e conseqüente ativação da PKA¹⁸. Esta por sua vez, ativa a HSL por fosforilação em serina e, de forma semelhante, as perilipinas. Estas são proteínas que envolvem a gota lipídica presente no adipócito e que, uma vez fosforiladas, se deslocam da superfície da gota de óleo, permitindo o acesso da HSL ao seu substrato (TAG) presente na gota de óleo¹⁸. Os AGL se ligam à FABP4 (proteína ligadora de ácidos graxos 4, também denominada aP2, ALBP) e são levados até a membrana celular onde são transportados ao meio extracelular pela FATP (proteína transportadora de ácidos graxos). O glicerol, também sofre difusão facilitada, realizada pela proteína de membrana AQP7 (aquaporina 7), membro da família das aquagliceroporinas²⁴.

Desta maneira o tecido adiposo disponibiliza substratos para suprir uma demanda energética, seja ela de repouso ou provocada por uma situação de estresse (exercício ou jejum).

1.3 Ação do exercício físico

A prática regular de exercícios físicos é recomendada na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, bem como de outras doenças crônicas²⁵.

Em função da adaptação ao exercício, o metabolismo basal é alterado principalmente pela alteração hormonal resultante do esforço físico. As reservas do organismo são mobilizadas através de uma descarga simpática. Os principais hormônios liberados são a epinefrina, a norepinefrina e o cortisol que atuam sobre receptores específicos, induzindo a ativação ou inibição de enzimas, fazendo com que sejam estimuladas a glicogenólise hepática e muscular, a lipólise e a gliconeogênese, de forma a aumentar a oferta de substratos, para que o metabolismo possa liberar energia para a realização da atividade física²⁶.

O principal substrato energético utilizado durante o exercício físico aeróbico é o lipídeo que está armazenado na forma de TAG no tecido adiposo, intramuscular e plasmático. Sua oxidação libera a energia requerida, contribuindo para manutenção e redução do peso corporal e prevenindo doenças crônicas degenerativas como a obesidade²⁷. A associação entre um programa de exercícios físicos e a reeducação alimentar contribui positivamente para alterações tanto no perfil de lipoproteínas plasmáticas como na sensibilidade à insulina, reduzindo fatores de risco para doenças cardiovasculares²⁸.

Mesmo o exercício físico agudo é responsável por promover alterações fisiológicas e metabólicas que realizam ajustes orgânicos procurando manter a homeostasia do organismo. Ajustes da frequência e do débito cardíaco e das respostas hormonais são exemplos de ajustes fisiológicos para realização do exercício físico e manutenção do meio interno. Esses ajustes promovem uma maior disponibilidade de oxigênio aos órgãos e tecidos envolvidos no exercício, bem como a liberação de hormônios contra-reguladores como glucagon, epinefrina e cortisol, que direta ou indiretamente aumentam a glicemia e diminuem a secreção de insulina no exercício²⁹.

Durante e após sessões repetidas de exercício aeróbico em humanos, observou-se, juntamente com o aumento da lipólise no tecido adiposo, que a insulinemia estava significativamente reduzida e havia um aumento de catecolaminas, hormônio de crescimento (GH) e cortisol³⁰. A presença desses hormônios contra-reguladores é

responsável por aumentar a disponibilidade de ácidos graxos livres e glicerol e que, uma vez disponibilizados, passam a ser utilizados como substrato energético pela maioria das células, principalmente as musculares esqueléticas. No mesmo estudo, foi observado que, mesmo havendo uma redução na concentração plasmática de insulina, tal evento não prejudicou o controle da glicemia que se manteve inalterada na primeira e apresentou uma redução significativa na segunda sessão de exercícios.

Estudos transversais e de intervenção têm demonstrado relação direta entre atividade física e sensibilidade à insulina^{2,31}. Tais estudos demonstram menores níveis e maior sensibilidade à insulina em atletas, quando comparados a sujeitos sedentários³². Entretanto, há pesquisas que mostram que melhorias na sensibilidade à insulina resultante de um programa de exercícios deixam de ser observadas dentro de poucos dias e, muitas vezes, são indetectáveis 3 a 5 dias após a última sessão de exercício^{33,34}. No entanto, a melhora pode ser recuperada por uma única sessão de exercício³⁵. Isto sugere que as melhorias na sensibilidade à insulina observada com o exercício, podem refletir um efeito agudo da última sessão de exercício físico em vez de um efeito crônico do treinamento.

Experimentos *in vitro* realizados por Stallknecht et al.³⁶ apontaram que o exercício físico crônico promoveu um aumento na quantidade de GLUT-4 em adipócitos de ratos treinados assim como um aumento na captação de glicose estimulada pela insulina quando comparados com adipócitos de animais sedentários³⁶. A favor desses resultados, estudo realizado em nosso laboratório demonstrou que o treinamento de *endurance* em ratos por 7 semanas, aumentou a resposta dos adipócitos à insulina, modulando a via IRS/PI3-kinase/Akt, via esta responsável pela translocação de GLUT-4 na membrana plasmática³⁷.

Investigações adicionais apontaram que, após 4 dias de treinamento vigoroso em ratos, ocorreu uma duplicação tanto no conteúdo de GLUT-4 em células musculares esqueléticas como na taxa de transporte de glicose estimulada pela insulina³⁸. Em um protocolo similar de treinamento, outro grupo de pesquisadores, analisando células adiposas epididimais de ratos *Wistar*, observou que 4 dias de treinamento foram suficientes para promover alterações no metabolismo tais como as observadas após programas de treinamento mais duradouros³⁹. Além disso, as mudanças no ritmo de transporte de glicose estimulado pela insulina e na quantidade de GLUT-4 na superfície da célula foram maiores que as modificações

no tamanho dos adipócitos, evidenciando que tais alterações no metabolismo celular foram causadas por uma adaptação funcional ao exercício³⁹.

O papel da insulina sobre o aumento da captação de glicose ocorre principalmente nos tecidos muscular e adiposo. A insulina, ao se ligar ao seu receptor nas respectivas células, provoca uma fosforilação em tirosina da sua subunidade β e isto desencadeia uma cascata de eventos que culmina com o deslocamento 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. A translocação de um maior número de transportadores GLUT-4 leva a um aumento da eficiência da captação de glicose estimulada pela insulina¹¹.

Estudos demonstraram que uma única sessão de exercício físico foi suficiente para aumentar a captação de glicose mediada pela insulina em sujeitos normais, em obesos com resistência à insulina, bem como em diabéticos do tipo 2, e que o exercício físico crônico melhora a sensibilidade à insulina em indivíduos saudáveis, em obesos não-diabéticos e em diabéticos dos tipos 1 e 2^{40,41,42}. Além disso, o ganho proporcionado pelo treinamento regride após poucos dias de inatividade, ressaltando assim o papel agudo do exercício físico sobre a sensibilidade à insulina.

Como complemento, outros trabalhos mostraram que indivíduos com resistência à insulina apresentaram melhora na sensibilidade à insulina após a primeira sessão de exercício e que após seis semanas de treinamento essa melhora na sensibilidade à insulina se intensificou, evidenciando que o exercício físico é responsável não somente por um efeito agudo como também por um efeito crônico sobre a sensibilidade à insulina⁴³. No que diz respeito aos mecanismos moleculares responsáveis por uma melhora da sensibilidade a insulina, uma única sessão de exercício aumenta tanto a atividade dependente de insulina como o número de transportadores de glicose GLUT-4 na membrana plasmática⁴⁴, bem como o conteúdo e a atividade do RNA mensageiro da hexocinase II⁴⁵. Os efeitos do treinamento físico poderiam ser explicados em parte pelo efeito residual da última sessão de exercício, mas também poderiam ser explicados pelo efeito crônico induzido pelo treinamento, no número de transportadores de glicose; na proliferação capilar e no número de fibras IIa (oxidativas) que, por sua vez, possuem maior teor de GLUT-4⁴⁶.

Como já evidenciado, além da captação de glicose, o exercício físico também causa lipólise no tecido adiposo. O primeiro fator responsável pela lipólise durante o exercício físico é o aumento da concentração plasmática de catecolaminas que ativam os receptores β -adrenérgicos dos adipócitos⁴⁷. Os receptores β -adrenérgicos se ligam a proteínas G_s (estimulatórias) que ativam a adenilil ciclase, com consequente aumento da geração de AMPc que, por sua vez, ativa a cinase protéica dependente de AMPc (PKA). Esta fosforila e ativa a enzima lipase hormônio-sensível (HSL)⁵¹. Esta, uma vez ativada, causa hidrólise de triacilgliceróis em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol que são liberados na corrente sanguínea onde servem diretamente como fonte de energia para os tecidos (no caso do AGL) ou como um precursor da gliconeogênese (no caso do glicerol)¹¹. Diferentemente, a inibição da lipólise ocorre por ativação de receptores alfa-2a adrenérgicos, também via catecolaminas, que são ligados à proteína G_i (inibitória), ou ainda, por interação da insulina com seu receptor, também na membrana do adipócito, ativando a fosfodiesterase, enzima que degrada AMPc, resultando em redução do processo⁵¹.

Mesmo durante o exercício de baixa-intensidade (consumo máximo do oxigênio de 25%; VO_{2max}), a lipólise no tecido adiposo (medida como a taxa de aparecimento do glicerol na circulação) aumenta cinco vezes mais que no repouso^{48,49}. Ao mesmo tempo, a taxa de re-esterificação do ácido graxo diminui, tendo por resultado uma proporção maior de ácidos graxos liberados que estão sendo transportados ao músculo esquelético para a oxidação⁵⁰. A taxa lipolítica permanece relativamente estável com o aumento da intensidade do exercício, mas aumenta progressivamente durante o exercício prolongado de baixa ou moderada intensidade⁵². Embora a taxa lipolítica permaneça relativamente elevada com o aumento da intensidade do exercício, a liberação de AGL na circulação declina⁵².

Isto pode parecer ineficaz, reduzindo a disponibilidade de uma fonte rica de energia usada como combustível no momento em que as demandas de energia estão alcançando o seu máximo, mas durante exercícios de alta intensidade, os músculos utilizam predominantemente estoques intramusculares de carboidrato e gordura. De fato, mesmo quando os lipídeos são infundidos intravenosamente durante exercícios de alta intensidade, aumentando assim as concentrações de ácidos graxos no plasma, a taxa de oxidação é ainda menor do que aquela encontrada em exercícios de baixa intensidade⁵³.

Enevoldsen, et al. (2001)⁵⁵, examinando o efeito do exercício crônico sobre a HSL em tecido adiposo retro-peritoneal e mesentérico de ratos, observaram que o treinamento aumentou o conteúdo e também a sensibilidade de HSL à epinefrina^{54,55}.

Outros autores atentam também para a influência do exercício na produção da interleucina-6 (IL-6) e da cinase protéica ativada por AMP (AMPK). A IL-6 é um hormônio que possui ações pró- e anti- inflamatórias e é sintetizado e secretado em grandes quantidades por fibras musculares esqueléticas durante o exercício. Em roedores, o aumento de IL-6 está correlacionado ao aumento da atividade de AMPK em vários tecidos, principalmente tecido muscular e adiposo, comprovados por estudos, tanto *in vivo* quanto em *in vitro*. AMPK é uma enzima que, entre outras ações, responde à diminuição intracelular de energia, estimulando processos que geram e inibindo outros que consomem ATP e que não são muito necessários para a sobrevivência^{56,57}. Aumentos na IL-6 e na atividade da AMPK causados pelo exercício físico podem contribuir para a redução da prevalência de diabetes tipo 2, infarto do miocárdio e outras desordens associadas à síndrome metabólica⁵⁶.

AMPK desempenha papel importante na regulação do metabolismo lipídico. Os efeitos decorrentes da sua ativação são aumento na oxidação de ácidos graxos e redução da síntese de glicero-lipídeos⁵⁷. Esses resultados são relevantes para a manutenção dos estoques de glicogênio muscular nos momentos de recuperação que se seguem ao exercício, assim como para a redução da adiposidade e ainda aumento da sensibilidade à insulina⁵⁷.

A investigação dos efeitos agudos no tecido adiposo promovidos pelo exercício contribui de maneira importante para o conhecimento de mecanismos envolvidos na captação de glicose decorrentes do aumento da sensibilidade à insulina e da responsividade a catecolaminas. As respostas biológicas de adipócitos isolados de animais adaptados ou não ao treinamento físico e a correlação destas respostas com o perfil hormonal e metabólico no período que sucede a uma sessão aguda de exercício ainda não foram satisfatoriamente documentadas. Ainda mais se levarmos em conta variáveis pouco discutidas em trabalhos anteriores como a heterogeneidade do tecido adiposo proveniente de diferentes regiões do animal e a participação deste tecido na regulação aguda do metabolismo de animais adaptados ou não ao exercício físico. Assim sendo, essas respostas são de grande interesse tanto para o conhecimento mais aprofundado da participação do tecido adiposo

dentro da Fisiologia do Esforço Físico, bem como para o acompanhamento clínico de pacientes obesos e diabéticos com alto risco cardiovascular ou portadores de síndrome metabólica.

6 CONCLUSÃO

A sessão aguda de exercício provocou um aumento da taxa lipolítica basal no tecido SC, promovendo uma mobilização de substratos energéticos, culminando no aumento de AGL séricos que, no entanto, não causou uma redução imediata e significativa nos depósitos de gordura. Esses resultados reproduzem achados descritos na literatura. Além disso, este estudo mostrou que:

- Apesar do aumento da taxa lipolítica, a sessão aguda não promove alterações nas adaptações cronicamente estabelecidas pelo treinamento;

- Altera a via lipogênica no tecido SC, privilegiando a via de incorporação em glicerol, visando possivelmente um aumento na reesterificação dos AGL, sendo esse um mecanismo de proteção contra a lipotoxicidade plasmática;
- Promove uma adaptação metabólica, gerando um aumento da expressão gênica de receptores α -2a e β -2-adrenérgicos no tecido SC, sendo que estes poderiam exercer papel importante na mobilização de substratos energéticos em uma nova sessão de exercício;
- Aparentemente promove, além de uma mobilização de substratos energéticos, adaptações metabólicas dos adipócitos, sendo mais evidenciado no tecido SC.

O treinamento físico promoveu importante redução da adiposidade corporal, sendo que a atividade lipolítica basal aumentada poderia ter contribuído para tal redução. O treinamento melhorou também a resposta insulinêmica assim como uma melhora plasmática dos lipídios, reduzindo o colesterol total assim como o TAG. Além desses resultados igualmente mostrados pela literatura, este estudo mostrou que:

- O treinamento altera a via lipogênica no tecido PE, privilegiando a via de incorporação em glicerol, visando possivelmente um aumento da reesterificação dos AGL, sendo esse mais um mecanismo que contribui para a proteção contra a lipotoxicidade;
- Promove uma adaptação metabólica, gerando um aumento da expressão gênica de receptores α -2a e β -2-adrenérgico no tecido PE e de β -2 no tecido SC, exercendo assim papel importante na regulação lipolítica;
- Diferentemente da sessão aguda de exercício, o treinamento aparentemente mobiliza substratos energéticos e causa adaptações nos adipócitos de ambos territórios estudados (PE e SC), sendo mais evidenciado nos adipócitos do território PE.

REFERÊNCIAS*

1. Gustat J, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:997-1006.
2. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, Männikkö N, Niskanen LK, Rauramaa R, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1279-286.
3. Martinez J. Body weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc*. 2000;59:337-345.
4. Strauss R. Childhood obesity. *Curr Probl Pediatr*. 1999;29(1):1-29.
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva; 1998.
6. Bouchard, C. Obesidade e Atividade Física. São Paulo: Manole, 2003. 469p.
7. Kretschmer BD, Schelling P, Beier N, Liebscher C, Treutel S, Kruger N, et al. Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life Sci*. 2005; 76:1553-573.
8. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease (Review). *Diabetes Care*. 1991; 14:173-194.

*De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal: sample references. Available from: <http://www.icmje.org> [2007 May 22].

9. Brandão AP, Brandão AA, Nogueira AR, Suplicy H, Guimarães JI, Oliveira JEP. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq Bras Cardiol. 2005;84(supl 1):1-28.
10. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). Diabetes. 1992;41:715-722.
11. Rhoades RA, Tanner GA. Fisiologia Médica. Tradução Charles Alfred Esbérard. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005:741p.
12. Cesaretti MLR, Kohlmann Junior O. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50:190-197.
13. Felipe JJ. Radicias livres como mecanismo intermediário de moléstia. In Felipe Junior. Pronto Socorro: Fisiopatologia-Diagnóstico-Tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1990. p.1168-1173.
14. Inzucchi SE, et al. Diabetes Melito: Manual de cuidados essenciais. 6. ed. Porto Alegre, RS: Artmed; 2007. 568p.
15. Stern MP. Strategies and prospects for finding insulin resistance genes. J Clin Invest 2000;106:323-327.
16. Frayn KN. Metabolic Regulation: a Human Perspective. 2. ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2003. 339p.
17. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. Annu Rev Med. 1998;49:235-261.

18. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Vale MICA, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:216-229.
19. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:355-365.
20. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:505-528.
21. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry.* 2004;50:1511-525.
22. Williams G, Frühbeck G. *Obesity Science To Practice.* John Wiley & Sons; 2009. 584p.
23. Ibrahimi A, Sfeir Z, Magharaie H, Amri EZ, Gri Maldi P, Abumrad NA. Expression of the CD36 homolog (FAT) in fibroblast cells: effects on fatty acid transport. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1996;93:2646-651.
24. Leea DOT, Parka DB, Leea YK, Ana CS, Ohb YS, Kangc JS, et al. The effects of thiazolidinedione treatment on the regulations of aquaglyceroporins and glycerol kinase in OLETF rats. *Metabolism.* 2005;54:1282-289.
25. Santos RD, Maranhão RC, Luz PL, Lima JC, Filho WS, Avezum A, et al. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretrizes de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(Suppl 3):1-191.
26. Andrade PMM, Ribeiro BG, Carmo MGT. Papel dos lipídios no metabolismo durante o esforço. *Rev Nutr.* 2006;8(2):44-49.

27. Bonifácio NPA, César TB. Metabolismo dos lípidos durante o exercício físico. *Rev Bras Ciênc Mov*. 2005;13(4):101-106.
28. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esp*. 2004;10(4):319-324.
29. Afonso M, de Souza CN, Zagatto AM, Luciano E. Respostas metabólicas agudas ao exercício físico moderado em ratos wistar. *Motriz*. 2003;9(2):87-92.
30. Stich V, de Glisezinski I, Berlan M, Bulow J, Galitzky J, Harant I, et al. Adipose tissue lipolysis is increased during a repeated bout of aerobic exercise. *J Appl Physiol*. 2000;88:1277-1283.
31. Schneider SH, Morgado A. Effects of fitness and physical training on carbohydrate metabolism and associated cardiovascular risk factors in patients with diabetes. *Diabetes Reviews*. 1995;3:378-407.
32. Nuutila P, Knuuti MJ, Heinonem OJ, Ruotsalainen U, Teras M, Bergman J, et al. Different alterations in the insulin-stimulated glucose uptake in the athlete's heart and skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1994;93:2267-274.
33. Burstein R, Polychronakos C, Toews CJ, MacDougall JD, Guyda HJ, Posner B. I Acute reversal of the enhanced insulin action in trained athletes. Association with insulin receptor changes. *Diabetes*. 1985;34(8):756-760.
34. King DS, Dalsky GP, Clutter WE, Young DA, Staten MA, Cryer PE, Holloszy JO. Effects of exercise and lack of exercise on insulin sensitivity and responsiveness. *J Appl Physiol*. 1988;64:1942-946.
35. Eriksson JG. Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update *Sports Med*. 1999;27:381-391.

36. Stallknecht B, Andersen Ph, Vinten J, Bendtsen LI, Sibbersen J, Pedersen O, Galbo H. Effect of physical training on glucose transporter protein and mRNA levels in rat adipocytes. *Am J Physiol.* 1993;265:E128-134.
37. Peres SB, de Moraes SM, Costa CE, Brito LC, Takada J, Andreotti S, et al. Endurance exercise training increases insulin responsiveness in isolated adipocytes through IRS/PI3-kinase/Akt pathway. *J Appl Physiol.* 2005;98(3):1037-1043.
38. Reynolds TH, Brozinick JT, Rogers MA, Cushman SW. Effects of exercise training on glucose transport and cell surface GLUT-4 in isolated rat epitrochlearis muscle. *Am J Physiol.* 1997;272:(35);E320-325.
39. Ferrara CM, Reynolds TH, Zarnowski MJ, Brozinick JT, Cushman SW. Short-term exercise enhances insulin-stimulated GLUT-4 translocation and glucose transport in adipose cells. *J Appl Physiol.* 1998;85(6):2106-111.
40. Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1997;40:125-135.
41. Kahn SE, Larson VG, Beard JC, Cain KC, Fellingham GW, Schwartz RS, et al. Effects of exercise on insulin action, glucose tolerance, and insulin secretion in aging. *Am J Physiol* 1990;258:E937-943.
42. Kirwan JP, Kohrt WM, Wojta DM, Bourey RE, Holloszy JO. Endurance exercise training reduces glucose-stimulated insulin levels in 60- to 70-year-old men and women. *J Gerontol.* 1993;48:M84-90.
43. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med.* 1996;335:1357-362.
44. Douen AG, Ramlal T, Cartee GD, Klip A. Exercise modulates the insulin-induced translocation of glucose transporters in rat skeletal muscle. *FEBS Lett.* 1990;261:256-260.

45. O'Doherty RM, Bracy DP, Osawa H, Wasserman DH, Granner DK. Rat skeletal muscle hexokinase II mRNA and activity are increased by a single bout of acute exercise. *Am J Physiol.* 1994;266:E171-178.
46. Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, Mueckler M, Sovijarvi A, Koivisto VA. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes: increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration and glycogen synthase activity. *J Clin Invest.* 1993;92:1623-631.
47. Arner P, Kriegholm E, Engfeldt P, Bolinder J. Adrenergic regulation of lipolysis in situ at rest and during exercise. *J Clin Invest.* 1990;85(3):893-898.
48. Horowitz JF, Mora-Rodriguez R, Byerley LO, Coyle EF. Lipolytic suppression following carbohydrate ingestion limits fat oxidation during exercise. *Am J Physiol.* 1997;273:E768-775.
49. Klein S, Coyle EF, Wolfe RR. Fat metabolism during low-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. *Am J Physiol.* 1994;267:E934-940.
50. Wolfe RR, Klein S, Carraro F, Weber JM. Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *Am J Physiol.* 1990;258:E382-389.
51. Lafontan M, Bousquet-Melou A, Galitzky J, Barbe P, Carpenne C, Langin D, Valet P, Castan I, Bouloumie A, Saulnier-Blache JS. Adrenergic Receptors and fat cells: differential recruitment by physiological amines and homologous regulation. *Obes Res.* 1995;3:507S-514.
52. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, Wolfe RR. Regulation of Endogenous Fat and Carbohydrate-Metabolism in Relation to Exercise Intensity and Duration. *Am J Physiol.* 1993;265(3):E380-391.

53. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Zhang XJ, Wolfe RR. Relationship between fatty acid delivery and fatty acid oxidation during strenuous exercise. *J Appl Physiol.* 1995;79(6):1939-945.
54. Enevoldsen LH, Stallknecht B, Fluckey JD, Galbo H. Effect of exercise training on in vivo lipolysis in intra-abdominal adipose tissue in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279(3):E585-592.
55. Enevoldsen LH, Stallknecht B, Langfort J, Petersen LN, Holm C, Ploug T, Galbo H. The effect of exercise training on hormone-sensitive lipase in rat intra-abdominal adipose tissue and muscle. *J Physiol.* 2001;536:871-877.
56. Ruderman NB, Keller C, Richard AM, Saha AK, Luo Z, Xiang X, et al. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2006;55(Suppl 2):S48-54.
57. Ruderman NB, Park H, Kaushik VK, Dean D, Constant S, Prentki M, Saha AK. AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise. *Acta Physiol Scand.* 2003;178(4):435-442.
58. Dufloth DL, Morris M, Michelini LC. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarii. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol.* 1997;42(4):R1271-1282.
59. Negrão CE, Moreira ED, Santos MCLM, Farah VMA, Krieger EM. Vagal function impairment after exercise training. *J Appl Physiol.* 1992;72(5):1749-753.
60. Rodbell M. Metabolism of Isolated Fat. I. Cells Effects of Hormones on Glucose Metabolism + Lipolysis. *J Biol Chem.* 1964;239(2):375-&.
61. Fine JB, DiGirolamo M. A simple method to predict cellular density in adipocyte metabolic incubations. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(9):764-768.

62. Lima FB, Matsushita DH, Hell NS, Dolnikoff MS, Okamoto MM, Cipolla-Neto J. 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.* 1994;27(4):995-1000.
63. Dole VP, Meinertz H. Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues. *J Biol Chem.* 1960;235:2595-599.
64. Lott JA, Turner K. Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. *Clin Chem.* 1975;21:1754-1760.
65. Pupo AD, Marreiro D. Dosage of insulin levels using radioimmunoassay with Double antibodies. *AMB Rev Assos. Med Bras.* 1970;16(5):153-156.
66. Siu PM, Donley DA, Bryner RW, Alway SE. Citrate synthase expression and enzyme activity after endurance training in cardiac and skeletal muscles. *J Appl Physiol.* 2003;94:555-60.
67. Enevoldsen L, Stallknecht B, Langfort J, Petersen L, Holm C, Ploug T, Galbo H. The effect of exercise training on hormone-sensitive lipase in rat intra-abdominal adipose tissue and muscle. *J Physiol.* 2001;536(3):871-877.
68. Richard D, Rivest S. The role of exercise in thermogenesis and energy balance. *J Physiol Pharmacol.* 1989;67:402-409.
69. Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, Fleshner M. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol.* 2000;279:1321-1329.
70. Borges-Silva CN, Alonso-Vale MIC, Franzói de Moraes SM, Takada J, Andreotti S, Peres SB, et al. Pinealectomy impairs adipose tissue adaptability to exercise in rats. *J Pineal Res* 2005;38:278-283.

71. Felber JP, Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int J ObesRelat Metab Disord.* 2002;26(2):S39-45.
72. Youngren JF, Keen S, Kulp JL, Tanner CJ, Houmard JA, Goldfine ID. Enhanced muscle insulin receptor autophosphorylation with short-term aerobic exercise training. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E528-533.
73. Youngren JF, Paik J, Barnard RJ. Impaired insulin-receptor autophosphorylation is an early defect in fat-fed, insulin-resistant rats. *J Appl Physiol.* 2001;91:2240-2247.
74. Bjorntorp P, Fahlen M, Grimby G, Gustafson A, Holm J, **Renström P, Scherstén T.** Carbohydrate and lipid metabolism in middleaged physically well trained men. *Metabolism.* 1972;21:1037-044.
75. Johansen K, Munch O. The relationship between maximal oxygen uptake and glucose tolerance/insulin response ratio in normal young men. *Horm Meta Res.* 1979;11:424-427.
76. Seals DR, Hagberg JM, Allen WK, Hurley BF, Dalsky GP, Ehsani AA, et al. Glucose tolerance in young and older athletes and sedentary men. *J Appl Physiol* 1984;56:1521-525.
77. Borges-Silva CN, Fonseca-Alaniz MH, Alonso-Vale MI, Takada J, Andreotti S, Peres SB, Cipolla-Neto J, Pithon-Curi TC, Lima FB. Reduced lipolysis and increased lipogenesis in adipose tissue from pinealectomized rats adapted to training. *J Pineal Res.* 2005; 39:178-184.
78. Franzoi-de-Moraes SM. Bases metabólicas da melhoria da resposta celular à insulina induzida por um programa de treinamento físico intensivo. Dissertação Mestrado. São Paulo, SP;1999. 80p.

79. Dengel DR, Pratley RE, Hagberg JM, Rogus EM, Goldberg AP. Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men. *J Appl Physiol* 1996;81:318-325.
80. Gao J, Ren J, Gulve EA, Holloszy JO. Additive effect of contractions and insulin on GLUT-4 translocation into the sarcolemma. *J Appl Physiol*. 1994;77:1597-1601.
81. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:S619-623.
82. Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, Song XM, Galuska D, Krook A, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:38-43.
83. Yu M, Blomstrand E, Chibalin AV, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR, Krook A. Exercise-associated differences in an array of proteins involved in signal transduction and glucose transport. *J Appl Physiol*. 2001;90:29-34.
84. Tedd LM, Larry WG. Controlling blood lipids part 1:practical role for diet and exercise. *Phys Sport Med*. 1998;26:01-10.
85. Leong KS, Wilding JP. Obesity and diabetes. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*. 1999;13(2):221-37.
86. Kannan V. Diet, activity and diabetes. *J Assoc Phys India*. 1999;47(8):761-3.
87. Rigla M, Sánchez-Quesada JL, Ordóñez-Lianos J, Prat T, Caixàs A, Jorba O, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein (a) and low-density lipoprotein modifications in type-1 and type-2 diabetic patients. *Metabolism*. 2000;49(5):640-7.

88. Cheik, NC, Guerra RLF, Viana FP, Rossi EA, Carlos IZ, Vendramini R, Duarte A CGO, Dámaso AR. Efeito de diferentes frequências de exercício físico na prevenção da dislipidemia e da obesidade em ratos normo e hipercolesterolêmicos. *Rev bras Educ Fís Esp*. 2006;20(2):121-9.
89. Braun JEA, Severson DI. Regulation of the synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem J*. 1992;287:337-347.
90. Smol E, Ernicka EZ, Czarnowski D, Langfort J. Lipoprotein lipase activity in skeletal muscles of the rat: effects of denervation and tenotomy. *J Appl Physiol*. 2001;90:954-960.
91. McClelland G, Zwingelstein G, Taylor CR, et al. Effect of exercise on the plasma nonesterified fatty acid composition of dogs and goats: species with different aerobic capacities and diets. *Lipids* 1995;30:147-53
92. McClelland GB, Hochachka PW, Weber JM. Effect of high altitude acclimation on NEFA turnover and lipid utilization during exercise in rats. *Am J Physiol* 1999;277:E1095-102
93. Mougios V, Ring S, Petridou A, et al. Duration of coffee- and exercise-induced changes in the fatty acid profile of human serum. *J Appl Physiol* 2003;94:476-84
94. Wahlqvist ML, Hodgson JM, Ng FM, Hsu-Hage BH, Strauss BJ. The role of nutrition in abdominal obesity. *Nutr Res*. 1999;19(1):85-101.
95. Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin Sci*. 1997;92(1):3-11.
96. Despres J, Bouchard C, Savard R, Tremblay A, Marcotte M, Theriault G. The effect of a 20-week endurance training program on adipose-tissue morphology and lipolysis in men and women. *Metabolism*. 1984;33(3):235-239.

97. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and adipokines in health and disease. Totowa: Humana Press, 2007. 397p.
98. Gondret F, Ferre´ P, Dugail I. ADD-1/SREBP-1 is a major determinant of tissue differential lipogenic capacity in mammalian and avian species. *J Lipid Res.* 2001;42:106-113.
99. Wolfe RR, Klein S, Carraro F, Weber JM. Role of triglyceride–fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *Am J Physiol.* 1990;258:E382-E389.
100. Rasmussen BB, Wolfe RR. Regulation of fatty acid oxidation in skeletal muscle. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:463-484.
101. Jeukendrup AE, Saris WHM, Wagenmakers AJM. Fat metabolism during exercise: A review-Part I: Fatty Acid Mobilization and Muscle Metabolism. *Int J Sports Med.* 1998;(9):231-44.
102. Kalderon B, Mayorek N, Berry E, Zevit N, Bar-Tana J. Fatty acid cycling in the fasting rat. *Am J Physiol.* 2000;279:E221–E227.
103. Abate N, Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res.* 1995;34:53-70.
104. Friedlander AL, Casazza GA, Horning MA, Huie MA, Brooks GA. Training-induced alterations of glucose flux in men. *J Appl Physiol.* 1997;82:1360-1369.
105. Yamashita A, Lira F, Lima W, Carnevali Junior C, Gonçalves D, Tavares F, et al. Influência do Treinamento Físico Aeróbio no Transporte Mitocondrial de Ácidos Graxos de Cadeia Longa no Músculo Esquelético: Papel do Complexo Carnitina Palmitoil Transferase. *Rev Bras Med Esp.* 2008;14(2):150-154.

106. Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS. Regulation of Triglyceride Metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293:G1-G4.
107. Zimmermann R, Lass A, Haemmerle G, Zechner R. Fate of fat: the role of adipose triglyceride lipase in lipolysis. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791:494-500.
108. Sztalryd C, Kraemer FB. Differences in hormone-sensitive lipase expression in white adipose tissue from various anatomic locations of the rat. *Metabolism*. 1994;43:241-247.
109. Tavernier G, Galitzky J, Valet P, Remaury A, Bouloumie A, Lafontan M, Langin D. Regional variations of catecholamine-induced lipolysis in rat adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1995;268:E1135-E142.
110. Berman DM, Nicklas BJ, Rogus EM, Dennis KE, Goldberg AP. Regional differences in adrenoceptor binding and fat cell lipolysis in obese, postmenopausal women. *Metabolism*. 1998;47:467-73.
111. Rosenbaum M, Presta E, Hirsch J, Leibel RL. Regional differences in adrenoceptor status of adipose tissue in adults and prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;7:341-347.
112. Horowitz JF. Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:386-392.
113. Galitsky J, Reverte M, Portillo M, Carpena C, Lafontan M, Berlan M. Coexistence of β 1-, β 2-, and β 3-adrenoceptors in dog fat cells and their differential activation by catecholamines. *Am J Physiol*. 1993;264:E402-E412.
114. Arner P, Kriegholm E, Engfeldt P, Bolinder J. Adrenergic regulation of lipolysis in situ at rest and during exercise. *J Clin Invest*. 1990;85:893-898.

115. Granneman JG. Why do adipocytes make the β_3 adrenergic receptor? *Cell Signal*. 1995;7:9-15.
116. Farias-Silva E, Grassi-Kassisse DM, Wolf-Nunes V, Spadari-Bratfisch RC. Stress-induced alteration in the lipolytic response to beta-adrenoceptor agonists in rat white adipocytes. *J Lip Res*. 1999;40:1719-1727.
117. Petridou A, Tsalouhidou S, Tsalis G, Schulz T, Michna H, Mougios V. Long-term exercise increases the DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor in rat adipose tissue. *Metabolism*. 2007;56:1029-1036.
118. Stich V, de Glisezinski I, Crampes F, Suljkovicova H, Galitzky J, Riviere D, Hejnova J, Lafontan M, Berlan M. Activation of antilipolytic α_2 -adrenergic receptors by epinephrine during exercise in human adipose tissue. *Am J Physiol*. 1999;277:R1076-083.
119. Nomura S, Kawanami H, Ueda H, Kizaki T, Ohno H, Izawa T. Possible mechanisms by which adipocyte lipolysis is enhanced in exercise-trained rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;295:236-242.