

**ROGÉRIO ANTONIO LAURATO SERTIÉ**

**REPERCUSSÕES DO DESTREINAMENTO FÍSICO SOBRE O  
METABOLISMO E A CELULARIDADE DO TECIDO ADIPOSEO  
BRANCO PERIEPIDIDIMAL DE RATOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção de Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Fábio Bessa Lima

São Paulo  
2010

## RESUMO

SERTIE, R. A. L. **Repercussões do destreinamento físico sobre o metabolismo e a celularidade do tecido adiposo branco periepídídimal de ratos.** 114 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Todas as adaptações adquiridas através do treinamento físico são reversíveis durante a inatividade. Reduções significativas no consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>max) são observadas dentro de duas a quatro semanas de destreinamento. Por outro lado, as consequências do destreinamento sobre o tecido adiposo são pouco estudadas. O objetivo foi investigar os efeitos de destreinamento físico sobre o metabolismo e celularidade do tecido adiposo periepídídimal. Métodos e Resultados: Ratos Wistar machos, com idade de 6 semanas, foram divididos em 3 grupos: treinado (T) durante 12 semanas; destreinados (D), (treinados por 8 semanas e destreinados por 4 semanas), e sedentário (S) pareados por idade. O treinamento consistiu em sessões de esteira rolante (1h/dia, 5d/semk, 50 – 60% da capacidade máxima). A análise morfométrica do tecido PE revelou diferenças significativas entre os grupos. A área seccional dos adipócitos do grupo D foi significativamente maior que a T e S ( $3474 \mu\text{m}^2 \pm 68,8 \mu\text{m}^2$  vs  $1945,7 \mu\text{m}^2 \pm 45,6 \mu\text{m}^2$  vs  $2492,4 \mu\text{m}^2 \pm 49,08 \mu\text{m}^2$ , respectivamente). Em comparação com as células dos animais do grupo T as células do D apresentaram 48% de aumento na capacidade de realizar a lipogênese, espontaneamente ou insulina estimulada. Já lipólise basal não se alterou. A redução de 15% na apoptose foi observada nos grupos T e D em relação ao S. Algumas expressões de genes foram alterados em D vs S: a adiponectina aumentou 3 vezes e PPAR-gama aumentou 2 vezes. O gene do Pref-1 foi 3 vezes maior em T vs S. Estes resultados sugerem fortemente que a adipogênese foi estimulada neste grupo. Conclusões: o destreinamento causa aumento significativo no tamanho dos

adipócitos e na capacidade lipogênica. Como a apoptose celular na gordura PE foi reduzida em D e T, estes resultados sugerem que as alterações do tecido adiposo após destreinamento podem ser potencialmente obesogênicas.

**Palavras chave:** Apoptose, Tecido adiposo, Lipogênese, Lipólise, Adipogênese.

## ABSTRACT

SERTIE, R. A. L. **Physical detraining repercussions on metabolism and cellularity of white adipose tissue periepididymal in rats.** 114 f. Thesis (PhD Human Physiology) – Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2010.

All adaptations acquired through physical training are reversible during inactivity. Significant reductions in maximal oxygen uptake ( $VO_{2Max}$ ) are observed within two-four weeks of detraining. Conversely, the consequences of detraining on adipose tissue are poorly known. The objective was to investigate the physical detraining effects on metabolism and cellularity of rat periepididymal adipose tissue. Methods and Results: Male Wistar rats, ageing 6 weeks, were divided in 3 groups: trained (T) for 12 weeks; detrained (D), (trained for 8 weeks and detrained for 4 weeks), and age-matched sedentary (S). Training consisted in treadmill running sessions (1h/day, 5d/week, 50 – 60% of the maximal capacity). The morphometric analysis of PE tissue disclosed significant differences between the groups. The adipocyte sectional area of group D was significantly bigger than T and S ( $3474 \mu m^2 \pm 68,8 \mu m^2$  vs  $1945,7 \mu m^2 \pm 45,6 \mu m^2$  vs  $2492,4 \mu m^2 \pm 49,08 \mu m^2$ , respectively). Compared to T the cells of D animals showed 48% increased ability to perform: lipogenesis, either spontaneously or insulin stimulated and isoproterenol-stimulated lipolysis. Basal lipolysis did not change. A 15% reduction in apoptosis was observed in groups T and D in relation to S. Some gene expressions were changed in D vs S: adiponectin (3-fold up) and PPAR-gamma (2-fold up). PREF-1 gene was 3-fold higher in T vs S. These results strongly suggest that adipogenesis was stimulated in this group. Conclusions: Detraining causes significant increase in adipocyte size and lipogenic capacity. As PE fat cell apoptosis was reduced in D and T, these results suggest that adipose tissue changes following detraining can potentially be obesogenic.

**Key words:** Apoptosis, Adipose tissue, Lipogenesis, Lipolysis, Adipogenesis

## **1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA**

O tecido adiposo (TA) é o maior reservatório de energia de que dispomos, sendo durante muito tempo considerado um tecido cuja finalidade era apenas esta. Na última década do século passado descobriu-se que, além de ser fonte abundante de energia, o TA era também um importante produtor de substâncias ativas, passando então a ser reconhecido como órgão endócrino, desempenhando um papel ativo na regulação do metabolismo energético (AHIMA; FLIER, 2000; FRUHBECK et al., 2001).

O interesse por seu estudo mais aprofundado se deveu, em parte, ao aumento epidêmico da obesidade nas mais diversas sociedades contemporâneas. Até pouco tempo atrás pouco se ouvia falar em obesidade. Em um intervalo de tempo entre os anos de 1930 e 1960 a grande vilã a ser combatida era a desnutrição. Os governos federal, estaduais e municipais despejavam grandes somas de dinheiro público no combate à desnutrição. Foram criados diversos programas sociais visando sua erradicação e a sociedade civil também se mobilizou formando organizações não governamentais sem fins lucrativos. Essa maciça mobilização, cujas Forças Armadas também faziam parte, surtiu efeitos bastante positivos, alcançando comunidades longínquas onde não apenas foram levados mantimentos, mas, sobretudo fez-se um trabalho educacional no sentido de ensinar às comunidades o manejo sustentável e a agricultura de subsistência. Foi um trabalho etnográfico e que resultou em excelente aumento de qualidade absoluta na alimentação das pessoas reduzindo significativamente a desnutrição no País.

Passada então a fase de combate ostensivo à desnutrição nos deparamos com algo bastante antagônico àquilo que víamos há algumas décadas. Hoje notamos que o quadro está invertido, onde já nem mais se ouve falar em desnutrição. Claro que, ainda em alguns rincões do Brasil e do mundo a falta de alimento acontece de forma importante, porém atualmente os gastos em saúde pública se tornaram infinitamente

maiores quando nos referimos ao combate à obesidade e as intercorrências que esta gera. A obesidade na atualidade pode ser considerada uma epidemia de proporções mundiais, afetando não apenas as sociedades mais ricas e desenvolvidas, mas também sociedades menos favorecidas. Um grande representante desta nova era global são os EUA, onde em 2003 a obesidade comprometia cerca de 24.5% da população, com taxas crescentes em 48 dos 50 estados americanos. Estimativas apontavam que aproximadamente 200 milhões de pessoas estariam acima do peso recomendado pelas sociedades médicas, projetando-se, a continuar este ritmo, o comprometimento de 73% dos adultos nos Estados Unidos com sobrepeso ( $25 \leq \text{IMC} \leq 30$ ) e obesidade ( $\text{IMC} > 30$ ) em 2012 (STEIN; COLDITZ, 2004).

No entanto a prerrogativa de ser uma sociedade obesa não pertence apenas aos norte-americanos. Outras sociedades também evoluíram em magnitude e proporções semelhantes, incluindo nesta lista o Brasil, onde em 2003 o excesso de peso afetava mais de 40% dos homens e mulheres, sendo que a obesidade efetiva afetava 9% dos homens e 13% das mulheres adultas do País. A frequência do excesso de peso na população brasileira supera em oito vezes o déficit de peso entre as mulheres e em quinze vezes o da população masculina. Num universo de 95,5 milhões de pessoas de 20 anos ou mais de idade há 3,8 milhões de pessoas (4,0%) com déficit de peso e 38,8 milhões (40,6%) com excesso de peso, das quais 10,5 milhões são consideradas obesas. Esse padrão se reproduz, com poucas variações, na maioria dos grupos populacionais analisados no País. Esses resultados fazem parte da 2ª etapa da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 do IBGE, cujos capítulos sobre a composição da dieta alimentar e do estado nutricional foram feitos em parceria com o Ministério da Saúde. (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2003).

O excesso de peso tende a aumentar com a idade, de modo mais rápido para os homens e, de modo mais lento, porém mais prolongado, para as mulheres. A partir dos 55 anos para os homens e dos 65 para as mulheres observa-se que o excesso de peso tende a cair. Dos 20 aos 44 anos o excesso de peso é mais freqüente em homens, invertendo-se a situação nas faixas etárias mais altas.

No Brasil, entre os homens, o excesso de peso se verifica em dois patamares claros: em torno de 34% no Norte e Nordeste e entre 44 e 46% nas demais regiões. Comportamento similar se verifica nas áreas urbanas. Nas áreas rurais, o excesso de peso aparece em proporções menores, sendo 21% no Nordeste, atingindo 40% no Sul, ficando entre 28 e 34% nas demais regiões rurais. No caso das mulheres, esta diferenciação entre os meios urbano e rural não ocorre com a mesma intensidade, mas a presença de excesso de peso é sempre maior no meio rural. A exceção é o Nordeste, onde a participação no urbano é maior (39,4% contra 36,8%). Entre os homens obesos, as proporções são muito menores no Brasil rural (5,1%) do que no Brasil urbano (9,7%). Na população feminina os dados giram em torno de 13,2% no urbano e 12,7% no rural. Considerando-se os obesos de um modo geral, o percentual mais alto foi o das mulheres que vivem na área rural da região Sul (18,6%), enquanto o menor foi o dos homens do Nordeste rural (3,2%).

O excesso de gordura corporal, além de ser um importante fator de risco para diversas doenças, prejudica o desempenho físico, pois limita os movimentos e induz à fadiga precoce devido à sobrecarga que impõe ao organismo e às restrições respiratórias. A obesidade, por co-existir com outros fatores como hipertensão, dislipidemias e diabetes mellitus, vem sendo considerada fator de risco cardiovascular. Torna-se importante reforçar a máxima de que tanto o excesso de peso quanto a obesidade não detém a capacidade de promover nenhum tipo de adaptação positiva para



a fisiologia do corpo animal. Não é correto afirmar que todo excesso de peso e/ou obesidade trarão repercussões negativas ao indivíduo, mas podemos afirmar com absoluta certeza que efeitos positivos não ocorrerão.

A prevenção e o tratamento da obesidade é algo que vem se demonstrando complexo. Inicialmente acreditava-se que bastava equilibrar a ingestão calórica com o dispêndio energético que o indivíduo conseguiria manter um peso próximo àquele predito como ideal. O excesso de ingestão calórica, por criar um balanço energético positivo, leva ao acúmulo de peso e, se progredir, à obesidade. No entanto, o passar dos anos nos revelou que o combate ou prevenção à obesidade é algo que envolve diversas variáveis que transitam desde aspectos psicológicos, passando pelos afetivos e indo até a dimensão fisiopatológica. Hoje é sabido que o obeso é um paciente multidisciplinar aonde somente intervenções vindas das várias áreas do conhecimento e agindo sinergisticamente são capazes de alcançar resultados realmente efetivos no tratamento. Em adição, evidências sugerem que grande parte da obesidade resulta mais do baixo gasto calórico que do alto consumo de comida, em que a inatividade física da vida moderna parece ser o maior fator etiológico do crescimento dessa doença nas sociedades industrializadas. Estudos epidemiológicos e de coorte têm demonstrado forte associação entre obesidade e inatividade física assim como tem sido relatada associação inversa entre atividade física, índice de massa corpórea e circunferência da cintura. Esses estudos demonstram que os benefícios do exercício físico sobre a obesidade podem ser alcançados com intensidade baixa, moderada ou alta, indicando que a manutenção de um estilo de vida ativo, independentemente de qual atividade é praticada, pode evitar o desenvolvimento da obesidade (GUSTA et al., 2003; LAKKA et al., 2002).

Acreditava-se, há alguns anos atrás, que o excesso de peso era responsável pelo aumento direto de co-morbidades cardiovasculares associadas à obesidade. Nos últimos anos, entretanto, esse conceito vem sendo extensivamente modificado. Portanto, não mais a porcentagem de gordura corporal total é tida como parâmetro para determinar o grau de obesidade e o risco que o indivíduo está exposto, mas sim a distribuição do tecido adiposo tem sido considerada o mais importante fator relacionado ao aumento de distúrbios metabólicos e de eventos cardiovasculares (GODOY et al., 2006). Por exemplo, a gordura periférica tem características opostas à gordura visceral, pois é composta de adipócitos pequenos, mais proliferativos, com maior capacidade de armazenamento de ácidos graxos (AGLs), mais sensíveis à insulina e menos lipolíticos. Por fim, em indivíduos com aumento de gordura periférica, a liberação de AGLs ocorre predominantemente na circulação periférica, sendo o fígado poupado dos seus efeitos diretos (ECKEL et al., 2005).

Já a gordura visceral apresenta características metabólicas e celulares distintas. A crescente preocupação com o tecido adiposo visceral tem levado ao aparecimento de pesquisas demonstrando diretamente o efeito dessa *gordura ruim* como fator determinante de hipertensão arterial (HA), resistência insulínica e dislipidemia. Por outro lado, já existem evidências de que o tecido adiposo periférico pode funcionar como protetor dessas alterações. Portanto, mais do que simplesmente obesos, é possível encontrar indivíduos com peso normal que, devido ao aumento da circunferência da cintura, apresentam alterações metabólicas mais importantes do que grandes obesos.

O limite de peso corporal é uma medida arbitrária, sujeita à intervenção de uma série de fatores. Existem diferentes metodologias que auxiliam no diagnóstico da obesidade, sendo a maioria delas consideradas indiretas. A mais comum é o IMC

(índice de massa corporal), que é calculado dividindo-se o peso (em kg) pelo quadrado da altura (em m), sendo o resultado analisado segundo a tabela 1.

Tabela 1 – Índice de massa corporal

<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	<b>Mulher</b>	<b>Homem</b>
Abaixo do peso	Abaixo de 19	Abaixo de 20
Normal	19 a 23,9	20 a 24,9
Obesidade leve	24 a 28,9	25 a 29,9
Obesidade moderada	29 a 38,9	39 a 39,9
Obesidade grave ou mórbida	Acima de 39	Acima de 40

Fonte: Organização Mundial da Saúde

Além do IMC, há também a relação cintura / quadril, definida através da divisão do maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca pelo perímetro dos quadris, que é definido como sendo a maior circunferência no nível dos trocânteres femorais. Índices superiores a 0,8 em mulheres e 0,9 em homens definem acúmulo central de gordura e estatisticamente se correlacionam com maior quantidade de gordura visceral ou portal medidas por métodos de imagem, como tomografia ou ressonância magnética. Sabe-se que a gordura central implica em maiores riscos para o sistema cardiovascular e também correlaciona-se positivamente com o surgimento de dislipidemias e síndromes metabólicas.

Mais recentemente a medida isolada da circunferência da cintura tem mostrado ser suficiente para estabelecer risco, sendo considerados os limites normais valores < 95 cm (para homens) e < 80 cm (para mulheres). O risco coronariano aumenta substancialmente quando a medida ultrapassa 104 cm em homens e 88 cm em mulheres. Talvez esta tenha sido uma das grandes mudanças nos critérios diagnósticos da obesidade e seus fatores de risco. Dessa forma, podem existir indivíduos não obesos ou sem excesso de peso, mas com a circunferência da cintura bastante aumentada, o que os classificaria dentro do grupo de risco. Portanto, mais do que tratar a obesidade, o simples excesso de gordura, mais especificadamente gordura abdominal, precisa ser tratado.

Muitos autores têm relacionado corretamente a hipertrofia adiposa como causa da obesidade, no entanto, um número menor de pesquisadores vêm estudando a hiperplasia adiposa como causa da obesidade.

Sabe-se que a hiperplasia adiposa é consequência de um balanço entre o processo de adipogênese e apoptose, e estes correlacionam-se positivamente com o ganho ou perda de massa gorda. Em determinadas fases da vida a adipogênese encontra-se mais ativa. Estudos morfológicos em embriões humanos, porcinos e murinos, mostraram que a adipogênese se inicia antes do nascimento. A cronologia do aparecimento do tecido adiposo é estritamente dependente da espécie e do depósito adiposo sob consideração (DENOYERS et al., 1977). Durante a puberdade, o processo de formação de novas células de gordura encontra-se mais ativo e esta atividade se acentua novamente por volta dos 40-45 anos de idade. É importante salientar que a adipogênese é um processo que ocorre durante toda a vida, ou seja, a todo instante novos adipócitos estão sendo formados, enquanto os adipócitos mais “velhos” vão morrendo e sendo retirados do tecido (*turnover* do tecido adiposo). Estima-se, em seres humanos, que esta renovação ocorra em um intervalo entre 3 a 10 anos. Sabe-se ainda que o envelhecimento é um processo caracterizado pelo declínio funcional de muitos órgãos e tecidos, incluindo o tecido adiposo branco (TAB), que se reduz em indivíduos idosos, incluindo queda na capacidade de pré-adipócitos em se diferenciar e acumular lipídeos (KIRKLAND et al., 1994).

Mudanças no número de adipócitos ocorrem mediante um complexo arranjo de eventos que envolvem proliferação e diferenciação de pré-adipócitos. A diferenciação do pré-adipócito em adipócito é um processo altamente controlado. Fatores de transcrição adipogênicos, incluindo o *receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas* (PPAR $\gamma$ ), a *proteína 1c ligadora do elemento regulado por esteróis* (SREBP-1c) e as *proteínas ligantes ao amplificador CCAAT* (CCAAT/enhancer binding protein C/EBPs) desempenham um papel-chave na complexa cascata transcricional que ocorre durante a adipogênese, sendo o PPAR $\gamma$  o fator transcricional mais importante e

que mais caracteriza tal evento. Sinais hormonais e nutricionais afetam a diferenciação do adipócito de maneira positiva e negativa, e componentes envolvidos na interação célula-célula ou na matriz celular também são importantes na regulação do processo de diferenciação (NTAMBI; KIM, 2000).

O processo de adipogênese, basicamente, caracteriza-se pela conversão de pré-adipócitos em adipócitos maduros, evento que tem sido descrito com bastante regularidade em vários modelos experimentais que utilizam roedores e que, quando exacerbado, conduz à hiperplasia adiposa relacionando-se diretamente com o surgimento da obesidade (GREGOIRE et al., 1998; SHEPHERD et al., 1993). Estima-se que aproximadamente 30% do total de células presentes no TA sejam pré-adipócitos, ou seja, células comprometidas em se diferenciar para adipócitos maduros, assumindo características fisiológicas e morfológicas específicas.

Os estudos da adipogênese, na sua maioria, se realizam em culturas de células. Vários modelos de culturas de células, incluindo linhagens de pré-adipócitos e cultura primária de adipócitos têm sido utilizados no estudo dos eventos moleculares e celulares que ocorrem durante o processo de diferenciação dos pré-adipócitos, onde algumas das etapas assim como seus componentes já estão descritos na literatura (GREGOIRE et al., 1998).

Para que ocorra o início do processo de adipogênese, os pré-adipócitos devem parar de se multiplicar (growth arrest). O processo de diferenciação altera o formato da célula que assume paulatinamente uma forma esférica. As modificações morfológicas são paralelas a alterações nos componentes da matriz extracelular e de componentes do citoesqueleto (GREGOIRE et al., 1998). Recentes achados indicam que esses eventos são a chave para a regulação da adipogênese, uma vez que eles podem promover a

expressão de fatores de transcrição adipogênicos, como C/EBP $\alpha$  e PPAR $\gamma$  (SELVARAJAN et al., 2001).

Existem descritas na literatura três isoformas do C/EBP ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\delta$ ), sendo as três altamente expressas no adipócito e caracterizam-se por serem induzidas durante a adipogênese (CAO et al., 1991). O C/EBP $\alpha$  tem um papel importante na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e atua na conversão de fibroblastos em adipócitos. Adicionalmente, o C/EBP $\beta$  pode também induzir a diferenciação do adipócito, provavelmente por induzir a expressão do PPAR $\gamma$  (NU et al., 1995).

O PPAR $\gamma$  (receptor ativado por proliferadores de peroxissomas gama) é um fator de transcrição altamente expresso no tecido adiposo, onde apresenta forte capacidade de induzir a ativação transcricional de vários genes do adipócito, assim como induzir os passos iniciais da adipogênese. É pertencente à superfamília de receptores nucleares hormonais. Existem descritas na literatura duas isoformas de PPAR $\gamma$ : PPAR $\gamma$ 1 e 2. O PPAR $\gamma$ 1 está presente no tecido adiposo e em menor nível em uma variedade de outros tipos celulares (macrófagos, epitélio do cólon, etc). O PPAR $\gamma$ 2 é a isoforma mais dominante e exclusiva do tecido adiposo. (TONTONOZ et al., 1994).

A proteína SREBP é um fator de transcrição que foi clonado originalmente do tecido adiposo de rato. Caracteriza-se por ser do tipo hélice-alça-hélice básico (bHLH) (MAGANA et al., 2000). Existe duas isoformas de SREBPs descritas na literatura: SREBP1 e o SREBP2. Ainda, duas isoformas variantes do SREBP1 foram descritas: SREBP1a e SREBP1c. O fator de determinação e diferenciação dependente do adipócito (ADD1) é um fator homólogo à isoforma SREBP1c de humanos (TONTONOZ et al., 1993). Em experimentos realizados *in vitro*, o ADD1/SREBP1c aumentou a atividade transcricional do PPAR $\gamma$ , elevando a proporção de células submetidas ao processo de diferenciação (KIM et al., 1998). Em relação ao SREBP2

seu principal papel relaciona-se ao controle da biossíntese do colesterol (BROWN et al., 1999).

Em adição aos fatores de transcrição supracitados, alguns outros, como GATA-2 e GATA-3 (*GATA-binding transcription factors*) e CREB (*cAMP response element binding protein*) apresentam um papel crucial no controle molecular da transição pré-adipócito-adipócito (REUSCH et al, 2000; TONG et al, 2000). GATA-2 e GATA-3 são especificamente expressos nos pré-adipócitos brancos e o conteúdo de seu mRNA encontra-se reduzido durante a diferenciação dos adipócitos. A expressão constitutiva de GATA-2 e GATA-3 suprime a diferenciação dos adipócitos, mantendo as células quiescentes no estágio de pré-adipócito (TONG et al., 2000).

Outro fator de transcrição é o Foxo 1 (*forkhead transcription factor*). Como já citado, para que haja o início do processo de adipogênese é necessário que os pré-adipócitos parem de se multiplicar (*growth arrest*). Nakae et al. (2003) observou que o Foxo 1 está diretamente relacionado com a parada da multiplicação dos pré-adipócitos, sendo um fator de transcrição importante nos primeiros estágios da adipogênese.

*Preadipocyte factor-1* (Pref-1), um membro da família *EGF-like protein* (fator de crescimento epidermal), foi identificado durante a diferenciação dos pré-adipócitos. Múltiplas isoformas foram clonadas, todas elas com peso molecular entre 45-60 kd. Sua expressão é bastante reduzida durante a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. A expressão constitutiva do Pref-1 nos pré-adipócitos é responsável por inibir o processo de adipogênese. Sendo assim, a redução da expressão de Pref-1 no tecido adiposo correlaciona-se positivamente com o aumento do processo de adipogênese (SAMS; SUL, 1993).

Durante a fase terminal da diferenciação, a ativação de uma cascata transcricional leva ao aumento do conteúdo de mRNA das enzimas envolvidas na



síntese e degradação de triacilglicerol. Transportadores de glicose e receptores de insulina também aumentam nesta última fase. Além disso, a produção de leptina, resistina e TNF- $\alpha$  aumentam correlatamente ao aumento do número e tamanho de células adiposas, enquanto a adiponectina reduz com o aumento do TA.

Morfologicamente o tecido adiposo é constituído de uma quantidade variada de células como, pré-adipócitos, macrófagos, fibroblastos e adipócitos, sendo essas últimas, as únicas células do nosso organismo com capacidade de estocar gordura.

O papel primário do adipócito, cujo diâmetro pode variar entre 20 a 200  $\mu\text{m}$ , é estocar gordura na forma de triacilglicerol durante períodos em que a oferta de calorias excede o gasto energético, liberando-o quando o gasto energético exceder a oferta. Esta capacidade advém do complexo enzimático e de proteínas regulatórias que ele possui e que se incumbem de realizar dois processos cruciais para a manutenção do metabolismo energético: lipogênese e lipólise (FRUHBECK et al., 2001). Para regular estes dois processos, o TA é alvo de uma grande quantidade de hormônios, entre eles, hormônio do crescimento GH, hormônios da tireóide, catecolaminas, glucagon, insulina e muitos outros, sendo a melatonina uma das mais recentes descoberta (ALONSO-VALE et al., 2005)

Com a descoberta da Leptina (Lep) em 1994 por Zhang, o tecido adiposo assumiu um status de órgão endócrino. Em adição a leptina, outras citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-6 (IL-6), a resistina, a adiponectina (Adp), o angiotensinogênio, a adipsina e outros foram identificados como sendo proteínas secretadas pelo tecido adiposo, sendo chamadas de adipocinas.

As adipocinas desempenham numerosas funções: regulação da saciedade, do metabolismo de carboidratos e de lipídeos e da sensibilidade à insulina, sendo diferentemente expressas em anomalias como diabetes mellitus e obesidade

(BERGGREN et al., 2005). Muitas adipocinas interferem diretamente na sinalização da insulina, sendo a sua regulação importante para o entendimento da sensibilidade insulínica, obesidade e diabetes, uma vez que alteram ou influenciam o metabolismo dos carboidratos e lipídeos (MOLLER et al., 2004).

O fato de o exercício físico apresentar uma potente ação sobre o TA nos remete a pensarmos que seus efeitos afetem diretamente a síntese e secreção das adipocinas. Em pesquisas recentes observou-se que o exercício físico interfere na secreção das adipocinas, particularmente da IL-6, que tem sua concentração plasmática aumentada. Já está documentado que o exercício físico agudo aumenta os níveis plasmáticos de IL-6 (DRENTH et al., 1995; OSTROWSKI et al., 1998). Após 1h de exercício aeróbio (bicicleta) numa intensidade de 60%  $VO_{2\text{máx}}$  o tecido subcutâneo abdominal aumentou a produção de IL-6. Tal produção começou 30 min após o início da atividade e estendeu-se até 3h após seu término (LYNGSO et al., 2002).

No que tange à Adp, essa não sofre influência direta do treinamento físico (HULVER et al., 2003). O mesmo ocorre com a Lep, onde o exercício físico agudo de curta duração não altera sua concentração plasmática (HOUMARD et al., 2000). Contudo, o exercício físico aeróbio de longa duração reduz a Lep circulante, mas geralmente isto se dá com a redução da massa gorda total (KOHRT et al., 1996). Resultados semelhantes foram observados por Lyngso et al. (2002) a respeito do TNF- $\alpha$ , cujas flutuações encontradas foram sempre acompanhadas de alterações na composição corporal, mais precisamente no tecido adiposo.

Por ser um centro metabólico importante não nos surpreende o fato de que o TA esteja envolvido em adaptações tanto a eventos endógenos ou exógenos. Dentre os fatores endógenos podemos citar os hormônios, cujo TA apresenta capacidade de expressar receptores para uma infinidade dessas substâncias ativas. Já entre os

fatores exógenos que são capazes de provocar alterações adaptativas no TA está, como sabemos, o exercício físico, cuja repercussão geral é aumentar a taxa de mobilização e oxidação de triacilgliceróis gerando redução da massa gorda e, conseqüentemente, perda de peso.

Um programa de treinamento físico periodizado e organizado tem por objetivo desequilibrar a homeostase orgânica provocando adaptações que são dependentes da intensidade, duração e frequência das sessões de treino, assim como do grau de aptidão física e de determinantes genéticos individuais (JEFFREY; KLEIN, 2000).

Diversos são os órgãos e sistemas que sofrem adaptações ao exercício físico. A Educação Física, hoje constituída como área do conhecimento humano e produtora de inúmeros trabalhos acadêmicos, desenvolveu diferentes tipos de treinamentos físicos, sendo a utilidade de cada um atrelada diretamente à capacidade motora que se tem por objetivo desenvolver. Assim, quando o objetivo a ser alcançado é a quebra da homeostase presente no TA o melhor tipo de exercício a ser aplicado é o aeróbio de moderada intensidade. No entanto, esse tipo de treinamento gera adaptações, por exemplo, também no sistema cardiovascular, como o aumento do débito cardíaco máximo, aumento do número e calibre dos capilares sanguíneos, hipertrofia cardíaca excêntrica entre outras (VITUG et al., 1988). Entretanto, as adaptações também ocorrem sobre os sistemas endócrino, nervoso e muscular.

Os exercícios físicos aeróbios têm um importante efeito lipolítico, aumentando a mobilização de ácidos graxos para suprir a demanda aumentada de energia. Embora os efeitos do exercício sobre o metabolismo do tecido adiposo sejam bastante estudados, outras possíveis repercussões permanecem inexploradas, como é caso da influência do treinamento sobre celularidade do tecido. Ainda, menos estudadas são as readaptações sofridas pelo TA durante o processo de destreinamento. Alguns indícios de que possa

haver alguma modificação advém de observações de que atletas, talvez por terem sido pessoas fisicamente ativas, ao se retirarem desta atividade (destreinamento) tendem a um ganho de peso superior à média da sua idade, não sendo raros os casos de ex-atletas que desenvolveram obesidade estando, a partir de então, sujeitos a apresentarem todos os malefícios que a acompanham (PETIBOIS et al., 2004; SHEPARD et al., 2001). Seria este ganho de peso resultado apenas de um inadequado hábito alimentar, ou tal ganho está relacionado também com o aumento do número absoluto de adipócitos (hiperplasia), como resultado da ativação do processo de adipogênese associado ou não a uma redução da morte celular? Por destreinamento físico entendemos ser a interrupção de um programa de treinamento físico ou interrupção da prática regular de exercícios físicos que leva à perda das adaptações fisiológicas adquiridas durante o período de treinamento (WEINECK, 1999).

Inerente aos benefícios adquiridos com o treinamento físico (princípio da adaptação) está o princípio da reversibilidade, o qual mostra que quando o treinamento físico é suspenso ou reduzido (destreinamento físico) os sistemas corporais se reajustam de acordo com a diminuição do estímulo, até que a interrupção total dos exercícios faz com que o indivíduo retorne à condição geneticamente determinada. Desta forma, o destreinamento físico resulta em perda das adaptações cardiovasculares e metabólicas adquiridas, por exemplo, com o treinamento físico aeróbio de longa duração (COYLE, 1994).

Os livros e artigos publicados que fazem referências ao estudo do destreinamento físico o caracterizam por ser fisiologicamente programado. À medida em que o exercício físico é diminuído as adaptações fisiológicas obtidas diminuem na mesma magnitude até que a interrupção total do estímulo faz com que o indivíduo retorne à uma condição que lhe é geneticamente determinada. Nenhum tipo de estudo

evidenciou que o processo de destreino físico faça com que haja uma piora dos sistemas orgânicos constituintes. Assim, um cardiopata que ganha condição cardiorrespiratória através de um programa de treinamento aeróbio ao interromper este programa (destreino físico) nada indica que ele ficará com uma cardiopatia mais severa quando comparada à do início dos exercícios. O mesmo podemos dizer quando falamos de algumas doenças metabólicas, como o diabetes mellitus. Sabe-se que o exercício físico programado exerce uma importante melhora nos níveis glicêmicos de pacientes através da captação não insulino-dependente de glicose. Além disso, há melhora significativa na sensibilidade à insulina, o que torna o metabolismo da glicose muito mais controlado nesse tipo de patologia. Ao interromper os exercícios físicos o paciente apresentará uma piora no metabolismo da glicose, mas nada indica que ele ficará pior do que estava quando comparado ao início dos exercícios.

O destreino físico acarreta em perda das adaptações do sistema cardiovascular (centrais) e metabólicas do músculo esquelético (periféricas) adquiridas com o treinamento físico aeróbio, resultando na diminuição do  $VO_{2max}$ . Os efeitos do destreino sobre as adaptações centrais adquiridas com o treinamento físico estão diretamente relacionados ao débito cardíaco, o qual sofre modificações em função da readaptação da frequência cardíaca e do volume sistólico. Convertino (1997) mostrou que após 21 dias de destreino o débito cardíaco máximo reduz aproximadamente 26%, passando de  $20 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$  para  $14,8 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ . Apesar da frequência cardíaca máxima ter sofrido um pequeno aumento de 193 bpm para 197 bpm após o destreino, a redução do volume sistólico de 104 para 74 ml não foi suficientemente compensada, e acarretou portanto, na redução do débito cardíaco máximo. Com isso há prejuízo na função cardíaca (perfusão de órgãos e sistemas) e conseqüentemente perda de condição aeróbia.

O sistema muscular é outro que também sofre diretamente com o destreino físico e cujas perdas já estão largamente descritas. Corredores de longa distância altamente treinados apresentaram densidade capilar reduzida (capilares por  $\text{mm}^2$  de tecido muscular) após 15 dias de destreino (SALTIN; ROWELL, et al., 1980). Já Coyle et al. (1984) mostraram que no período compreendido entre a terceira a oitava semanas iniciais de destreino físico há uma grande redução da atividade das enzimas oxidativas (succinato desidrogenase e citocromo oxidase), mas estas ainda permaneciam 50% acima dos níveis controle durante 12 semanas. Mas não só o metabolismo aeróbio é alterado com o destreino. A interrupção da prática regular de exercícios físicos causa também redução da quantidade absoluta de proteínas musculares, principalmente as contráteis (actina e miosina), reduzindo assim o desempenho geral daquela estrutura.

Entretanto poucas informações foram produzidas até então referentes aos efeitos do destreino físico sobre o metabolismo e a celularidade do TA, ainda, encontramos na literatura muitas controversas a respeito desse tema, sugerindo que os estudos sobre esta relação estão se iniciando. Yasari et al. (2006) observaram aumento nas gorduras retroperitoneal, urogenital e mesentérica em ratas Sprague–Dawley que foram submetidas a 4 semanas de destreino após 8 semanas de exercício em esteira rolante, com ou sem dieta hiper lipídica. Resultado semelhante obteve Gutin (1999) que observou incremento de massa gorda após um período de destreino em crianças obesas. Neste estudo 76 crianças obesas foram submetidas a 4 meses de exercícios e posteriormente 4 meses de destreino físico. O destreino físico correlacionou-se positivamente com o aumento da gordura visceral e fatores de risco cardíaco (dislipidemias, etc). Já Braga (2004) comparou ratos submetidos a 8 semanas de destreino após 10 semanas de exercício físico e não observaram diferenças

significativas tanto no peso corporal como na gordura da carcaça, quando comparados a ratos sedentários. Ainda, alguns estudos demonstraram que indivíduos fisicamente ativos tendem a apresentar menor quantidade absoluta de adipócitos maduros quando comparados a sedentários (OSCAI et al.,1972; ASKEW et al., 1975). Entende-se, então, que o destreinamento físico devolve o indivíduo a uma condição geneticamente determinada. No entanto, quando pensamos nos efeitos do destreinamento físico sobre o T.A. essa máxima pode não ser verdadeira. Será que o *principio da reversibilidade* serve também para o T.A.? Há influência no processo de adipogênese ou apenas no metabolismo do tecido?

## CONCLUSÕES

Os dados apresentados neste trabalho são eloquentes em mostrar que o treinamento promove uma atenuação no ganho de massa adiposa em comparação com animais sedentários. Essa conclusão está explicitada desta forma porque como os animais utilizados no estudo eram inicialmente jovens (6 semanas de idade) e ainda púberes, não se pode concluir que o treinamento reduz a massa adiposa, pois nesta fase da vida o tecido está em franco crescimento. Assim, no momento do sacrifício dos animais, já na fase adulta, o treinamento deve ter impedido o pleno desenvolvimento da massa adiposa. Caso o projeto tivesse utilizado ratos adultos desde o início, talvez pudéssemos concluir que o treinamento poderia ter induzido redução de massa adiposa já pré-formada. Com este arrazoado, preferimos explicar os resultados, não como redução da massa adiposa, mas como redução no seu ritmo de crescimento o que, ao final, resulta em clara redução da adiposidade.

Por outro lado, o destreinamento aumentou a resposta máxima de transporte de glicose quando comparado aos demais grupos, assim como promoveu aumento da atividade lipogênica quando comparado aos treinados, o que pode ter contribuído para a hipertrofia deste coxim observada na análise histológica.

O destreinamento físico constituiu uma manobra bastante eficaz para se estudar as alterações metabólicas e celulares no TA. Foi notória a redução da apoptose e o aumento da adipogênese, permitindo-nos concluir que o destreinamento físico é um potente indutor de aumento da celularidade, por alterar a taxa de *turnover* celular deste tecido. Assim, não está incorreto inferir que a interrupção de um programa de exercícios físicos pode ser uma possível causa da gênese da obesidade.



Como observação final, é preciso ter em mente que o tecido adiposo é muito complexo, e esta complexidade se manifesta pela diferente capacidade de adaptação metabólica dos seus diferentes territórios, e que ajustes parácrinos locais específicos devem ser atuantes em cada região de modo que não é recomendável que se façam conclusões generalizadas extrapoláveis para toda a massa gorda do organismo pela simples observação de um determinado território adiposo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, A. M. ; GUZDER, R.; WALLACE, A. M.; THOMAS, J.; FRASER, W. D.; VORA, J. P. Circadian and ultradian rhythm and leptin pulsatility in adult GH deficiency: effects of GH replacement. **J. Clin. Endocrinol Metab.**, v. 86, p. 3499–3506, 2001
- AHIMA, R. S; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol. Metab.** ,v.11, n. 8, p. 327-32, 2000.
- AHREN B. Diurnal variation in circulating leptin is dependent on gender, food intake and circulating insulin in mice. **Acta. Physiol .Scand.**, v.169, p. 325–331, 2000.
- ALONSO-VALE, M. I.; ANDREOTTI, S.; PERES, S. B.; ANHE, G. F.; DAS NEVES BORGES-SILVA, C.; NETO, J. C.; LIMA, F. B. Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 288, n. 4, p. 805-12, 2005.
- ALGER, B. E. Endocannabinoids: getting the message across. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 101, p. 8512-3, 2004.
- ALP, P. R.; NEWSHOLME, E. A.; ZAMMIT, V. A. Activities of citrate synthase and NAD<sup>+</sup>-linked and NADP<sup>+</sup>-linked isocitrate dehydrogenase in muscle from vertebrates and invertebrates. **Biochem. J.**, v. 15, p. 689-700, 1976.
- ANTUNA-PUENTE, B.; FEVE, B.; FELLAHI, S.; BASTARD, J. P. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes Metab.**, v. 34, n. 1, p. 2-11, 2008.
- 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, p. 447–59. 1984.
- ARITA, Y.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; TAKAHASHI, M.; MAEDA, K.; MIYAGAWA, J.; HOTTA, K.; SHIMOMURA, I.; NAKAMURA, T.; MIYAOKA, K.; KURIYAMA, H.; NISHIDA, M.; YAMASHITA, S.; OKUBO, K.; MATSUBARA, K.; MURAGUCHI, M.; OHMOTO, Y.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 257, p. 79–83, 1999.
- ASKEW, E. W.; HUSTON, R. L.; PLOPPER, C. G.; HECKER, A. L.. Adipose tissue cellularity and lipolysis. Response to exercise and cortisol treatment. **J. Clin. Invest.**, v. 56, p. 521-529, 1975.
- AUSUBEL, F. M.; BRENT, R.; KINGSTON, R. E.; MOORE, D. P.; SEIDMAN, J. G.; SMITH, J. A.; STRUHL, K. Current protocols in molecular biology. **Wiley-Interscience**, 1995
- BADO, A.; LEVASSEUR, S.; ATTOUB, S.; KERMORGANT, S.; LAIGNEAU, J. P.; ORTOLUZZI, M. N.; MOIZO, L.; LEHY, T.; GUERRE-MILLO, M.; LE

- MARCHAND-BRUSTEL, Y.; LEWIN, M. J. The stomach is a source of leptin. **Nature**, v. 394, p. 790–793, 1998.
- BERNARD, G.; SCOTT, O. Role of Exercise Intervention in Improving Body Fat Distribution and Risk Profile in Children. **Am. J. Hum. Biol.**, v. 11, n. 2, p. 237-247, 1999.
- BIRNBAUM, M. J. Identification of a novel gene encoding an insulin-responsive glucose transporter protein. **Cell**, v. 57, p. 305-315, 1989
- BORGES-SILVA, C. N.; ALONSO-VALE, M. I.; FRANZOI-DE-MORAES, S. M. TAKADA, J.; PERES, S. B.; ANDREOTTI, S.; SKORUPA, A. L.; CIPOLLA-NETO, J.; PITHON-CURI, T. C.; LIMA, F. B. Pinealectomy impairs adipose tissue adaptability to exercise in rats. **J. Pineal . Res.**, v. 38, n. 4, p. 278-83, 2005.
- BRYANT, N. J.; GOVERS, R.; JAMES, D. E. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.**, v. 3, n. 4, p. 267-77. Apr, 2002. Review
- BUKOWIECKI, L.; LUPIEN, J.; FOLLEA, N.; PARADIS, A.; RICHARD, D.; LEBLANC, J. Mechanism of enhanced lipolysis in adipose tissue of exercise-trained rats. **Am. J. Physiol.**, v. 239, n. 6, p. 422-9, 1980.
- CAO, Z.; UMEK, R. M.; MCKNIGHT, S. L. Regulated expression of three C/EBP isoforms during adipose conversion of 3T3-L1 cells. **Genes De., Sep.** v. 5, n. 9, p. 1538-52, 1991.
- CASANUEVA, F. F.; DIEGUEZ, C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. **Front Neuroendocrinol.**, v. 20, p. 317–363, 1999.
- CHEUNG, A. T.; REE, D.; KOLLS, J. K.; FUSELIER, J.; COY, D. H.; BRYER-ASH, M. An in vivo model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced insulin resistance: evidence for differential regulation of insulin signaling by TNF-alpha. **Endocrinology**, v. 139, p. 4928–4935, 1998.
- CIMMINO, M. A.; ANDRAGHETTI, G.; BRIATORE, L.; SALANI, B.; PARODI, M.; CUTOLO, M.; CORDERA, R. Changes in adiponectin and leptin concentrations during glucocorticoid treatment: a pilot study in patients with polymyalgia rheumatica. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1193, n. 1, p. 160-3, 2010.
- CHARRON, M. J.; BROSIUS, F. C.; ALPER, S. L.; LODISH, H. F. A glucose transport protein expressed predominately in insulin-responsive tissues. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 86, p. 2535-2539, 1989.
- CINTI, S.; FREDERICH, R. C.; ZINGARETTI, M. C.; DE MATTEIS, R.; FLIER, J. S.; LOWELL, B. B. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. **Endocrinology**, v. 138, p. 797–804, 1997.
- COMUZZIE, A. G.; FUNAHASHI, T.; SONNENBERG, G.; MARTIN, L. J.; JACOB, H. J.; BLACK, A. E.; MAAS, D.; TAKAHASHI, M.; KIHARA, S.; TANAKA, S.; MATSUZAWA, Y.; BLANGERO, J.; COHEN, D.; KISSEBAH, A. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.86, p. 4321–4325, 2001.

CONVERTINO, V. A.; BLOOMFIELD, S. A.; GREENLEAF, J. E. An overview of the issues: physiological effects of bed rest and restricted physical activity. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 29, n. 2, p. 187-90, 1997.

COYLE, E. F.; JEUKENDRUP, A. E.; WAGENMAKERS, A. J.; SARIS, W. H. Fatty acid oxidation is directly regulated by carbohydrate metabolism during exercise. *American Journal of Physiology*, v. 273, p. 268–275, 1997.

COYLE, E. F.; MARTIN, W. H.; SINACORE, D. R.; JOYNER, M. J.; HAGBERG, J. M.; HOLLOSZY, J. O. Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training. *J. Appl. Physiol.*, v. 57, n. 6, p. 1857-64, 1984.

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, p. 571–5. 1983.

DESNOYERS, F.; VODOVAR, N. Etude histologique comparée chez le porc et le rat du tissu adipeux périrénal au stade de son apparition. *Biol. Cell.*, v. 29, p. 177-182, 1977.

DRENTH, J. P.; VAN UUM, S. H.; VAN DEUREN, M.; PESMAN, G. J.; VAN DER VEN-JONGEKRIJG, J.; VAN DER MEER, J. W. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  production. *J. Appl. Physiol.*, v. 79, p. 1497–1503, 1995.

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

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet.*, v. 365, p. 1415-28, 2005.

ELSE, R. M.; VAZ, M.; COLLIER, G.; NESTEL, P.; JENNINGS, G.; KAYE, D.; SEALS, D.; LAMBERT, G. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *Lancet*, v. 351, p. 879, 1998.

ENGELI, S.; BOHNKE, J.; FELDPAUSCH, M.; GORZELNIAK, K.; JANKE, J.; BATKAI, S. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, v. 54, p. 2838-43, 2005.

FAIN, J. N.; MADAN, A. K.; HILER, M. L.; CHEEMA, P.; BAHOUTH, S. W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, v. 145, p. 2273–2282, 2004.

FEBBRAIO, M. A.; STEENSBERG, A.; STARKIE, R. L.; MCCONELL, G. K.; KINGWELL, B. A. Skeletal muscle interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  release in healthy subjects and patients with Type 2 diabetes at rest and during exercise. *Metabolism.*, v. 52, p. 939–944, 2003.

FERRARA, C. M.; REYNOLDS, T. H.; ZARNOWSKI, M. J.; BROZINICK, J. T.; CUSHMAN, S.W. Short-term exercise enhances insulin-stimulated GLUT-4

translocation and glucose transport in adipose cells. **J. Appl. Physiol.**, v. 85, n. 6, p. 2106-11, 1998.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, p. 763–770, 1998.

FRUHBECK, G.; GOMEZ-AMBROSI, J.; MURUZABAL, F. J.; BURRELL, M. A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** v. 280, n. 6, p. 827-47, review. 2001

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

GREGOIRE, F. M. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. v. 226, n. 11, p. 997-1002, 2001.

GODOY-MATOS, A.; MOREIRA, R. O. Síndrome Metabólica: Do diagnóstico ao tratamento. **Diabetes mellitus**, n. 16, p. 171-82, 2006.

GUEDES, D. P.; GUEDES, J. E. R. P. *Controle do peso corporal: composição corporal, atividade física e saúde. Midiograf.* Londrina, 1989.

GUSTAT, J.; SRINIVASAN, S. R.; ELKASABANY, A.; BERENSON, G. S. 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.**, v. 55, p. 997-1006, 2002.

GUTIN, B.; OWENS, S.; OKUYAMA, T.; RIGGS, S.; FERGUSON, M.; LITAKER, M. Effect of physical training and its cessation on percent fat and bone density of children with obesity. *Obes. Res.*, v. 7, n. 2, p. 208-14, 1999.

HEILBRONN, L. K.; ROOD, J.; JANDEROVA, L.; ALBU, J. B.; KELLEY DE RAVUSSIN, E.; SMITH, S. R. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, p. 1844–1848, 2004.

HENRIKSEN, E. J.; BOUREY, R.; RODNICK, K. J., KORANYI, L.; PERMUTT, M. A.; HOLLOSZY, J. O. Glucose transporter protein content and glucose transport capacity in rat skeletal muscles. **Am. J. Physiol.**, v. 259, p.593-598, 1990.

HERRMANN T. S.; BEAN, M. L.; BLACK, T. M.; WANG, P.; COLEMAN, R. A. High glycemic index carbohydrate diet alters the diurnal rhythm of leptin but not insulin concentrations. **Exp. Biol. Med. (Maywood)**, v. 226, p. 1037–1044, 2001.

HOTAMISLIGIL, G. S.; BUDAVARI, A.; MURRAY, D.; SPIEGELMAN, B. M. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. **J. Clin. Invest.**, v. 94, p. 1543–1549, 1994.

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, p. 87–91, 1993.

HOUWARD, J. A.; COX, J. H.; MACLEAN, P. S.; BARAKAT, H. A. Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. **Metabolism.**, v. 49, p. 858–861, 2000.

HU, E.; LIANG, P.; SPIEGELMAN, B. M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. **J. Biol. Chem.**, v. 271, p. 10697–10703, 1996.

HULVER, M. W.; ZHENG, D.; TANNER, C. J.; HOUWARD, J. A.; KRAUS, W. E.; SLENTZ, C. A.; SINHA, M. K.; PORIES, W. J.; MACDONALD, K. G.; DOHM, G. L. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 283, p. 861–865, 2002.

IMAGAWA, M.; TSUCHIYA, T.; NISHIHARA, T. Identification of inducible genes at the early stage of adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 19, n. 254(2), p. 299–305, 1999.

JEFFREY, F. H.; KLEIN, S. Lipid metabolism during endurance exercise. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 72, p.558-563, 2000.

JOOST, H. G.; THORENS, B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). **Mol. Membr. Biol.**, v. 18, n. 4, p. 247-56, 2001.

KERN, P. A.; RANGANATHAN, S.; LI, C.; WOOD, L.; RANGANATHAN, G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 280, p. 745–751, 2001.

KERN, P. A.; DI GREGORIO, G. B.; LU, T.; RASSOULI, N.; RANGANATHAN, G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. **Diabetes**, v. 52, p. 1779–1785, 2003.

KIM, H. J.; HIGASHIMORI, T.; PARK, S. Y.; CHOI, H.; DONG, J.; KIM, Y. J.; NOH, H. L.; CHO, Y. R.; CLINE, G.; KIM, Y. B.; KIM, J. K. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. **Diabetes**, v. 53, p. 1060–1067, 2004.

KIMURA, S.; NAGAI, R.; KAHN, B. B.; KADOWAKI, T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nat. Med.**, v. 8, p. 1288–1295, 2002.

KIRKLAND, J. L.; HOLLENBERG, C. H.; KINDLER, S.; GILLON, W. S. Effects of age and anatomic site on preadipocyte number in rat fat depots. **J. Gerontol.**, v. 49, p. 31-5, 1994.

KOVRT, W. M.; LANDT, M.; BIRGE, S. J. J. R. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 3980–3985, 1996.

KRAUS, W. E.; SLENTZ, C. A. Exercise training, lipid regulation, and insulin action: a tangled web of cause and effect. **Obesity. (Silver Spring)**, v. 17, s. 3, p. 21-6, 2009.

LAKKA, T. A.; LAAKSONEM, D. E.; LAAKA, H. M.; MÄNNIKÖ, N.; NISKANEN, L. K.; RAUMRAMAA, R. Sedentary life style, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 35, p. 1279-86, 2003.

LEE, J. H.; CHAN, J. L.; YIANNAKOURIS, N.; KONTOGIANNI, M.; ESTRADA, E.; SEIP, R.; ORLOVA, C.; MANTZOROS, C. S. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, p. 4848–4856, 2003.

LYNGSO, D.; SIMONSEN, L.; BULOW, J. Interleukin-6 production in human subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. **J. Physiol.**, v. 543, p. 373–378, 2002.

MAGANA, M. M.; KOO, S. H.; TOWLE, H. C.; OSBORNE, T. F. Different sterol regulatory element-binding protein-1 isoforms utilize distinct co-regulatory factors to activate the promoter for fatty acid synthase. **J. Biol. Chem.**, v. 18, n. 7, p. 4726-33, 2000 Feb.

McARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. *Fisiologia do Exercício*, 4ª ed, local: Rio de Janeiro, Ed. **Guanabara Koogan**, 1998.

MENDOZA-NUNEZ, V. M.; GARCIA-SANCHEZ, A.; SANCHEZ-RODRIGUEZ, M.; GALVAN-DUARTE, R. E.; FONSECA-YERENA, M. E. Overweight, waist circumference, age, gender, and insulin resistance as risk factors for hyperleptinemia. **Obes. Res.**, v. 10, p. 253–259, 2002.

MINOKOSHI, Y.; KIM, Y. B.; PERONI, O. D.; FRYER, L. G.; MULLER, C.; CARLING, D.; KAHN, B. B. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature**, v. 415, p. 339–343, 2002.

MINOKOSHI, Y.; KAHN, B. B. Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 31, p. 196–201, 2003.

MOLLER, D. E.; KAUFMAN, K. D. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. **Annu. Rev. Med.**, 2004.

MOUSTAID, N.; LASNIER, F.; HAINQUE, B.; QUIGNARD-BOULANGE, A.; PAIRAULT, J. Analysis of gene expression during adipogenesis in 3T3-F442A preadipocytes: insulin and dexamethasone control. **J. Cell Biochem.**, v. 42, n. 4, p. 243-54, 1990.

NAKAE, J.; KITAMURA, T.; KITAMURA, Y.; BIGGS, W. H.; ARDEN, K. C.; ACCILI, D. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation. **Dev. Cell.**, v. 4, n. 1, p. 119 – 129, 2003.

NEUBAUER, O.; REICHHOLD, S.; NERSESYAN, A.; KÖNIG, D.; WAGNER, K.H. Exercise-induced DNA damage: is there a relationship with inflammatory responses? **Exerc. Immunol. Rev.**, v. 14, p. 51-72, 2008.

NTAMBI, J. M.; KIM, Y. C. Adipocyte differentiation and gene expression. **J. Nutr.**, v. 130, p. 3122S-3126S, 2000.

OFEI, F.; HUREL, S.; NEWKIRK, J.; SOPWITH, M.; TAYLOR, R. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. **Diabetes**, v. 45, p. 881–885, 1996.

OSCAI, L. B.; CARUSO, R. A.; WERGELES, A. C.; PALMER, W. K. 1981. Exercise and the

cAMP system in rat adipose tissue. I. Lipid mobilization. **J. Appl. Physiol.**, v. 50, p. 250-254.

OSCAI, L. B.; SPIRAKIS, C. N.; WOLFF, C. A.; BECK, R. J. Effects of exercise and of food restriction on adipose tissue cellularity. **J. Lipid. Res.**, v. 13, n. 5, p. 588-92, 1972.

OSTROWSKI, K.; HERMANN, C.; BANGASH, A.; SCHJERLING, P.; NIELSEN, J. N.; PEDERSEN, B. K. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. **J. Physiol.**, v. 513, p. 889–894, 1998.

PAJVANI, U. B.; DU, X.; COMBS, T. P.; BERG, A. H.; RAJALA, M. W.; SCHULTHESS, T.; ENGEL, J.; BROWNLEE, M.; SCHERER, P. E. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 9073–9085, 2003.

PAJVANI, U.B.; HAWKINS, M.; COMBS, T. P.; RAJALA, M. W.; DOEBBER, T.; BERGER, J. P.; WAGNER, J. A.; WU, M.; KNOPPS, A.; XIANG, A. H.; UTZSCHNEIDER, K. M.; KAHN, S. E.; OLEFSKY, J. M.; BUCHANAN, T. A.; SCHERER, P. E. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. **J. Biol. Chem.**, v. 279, p. 12152–12162, 2004.

PAZ-PIEL, I.; CAI, D. H.; WANG, D.; KOWALSKI, J.; BLACKFORD, A.; LIU, H.; HECKMAN, C. A.; GOMBART, A. F.; KOEFFLER, H. P.; BOXER, L. M.; FRIEDMAN, A. D. CCAAT/enhancer binding protein alpha (C/EBPalpha) and C/EBPalpha myeloid oncoproteins induce bcl-2 via interaction of their basic regions with nuclear factor-kappaB p50. **Mol. Cancer Res.**, v. 3, n. 10, p. 585-596, 2005.

PETIBOIS, C.; CASSAIGNE, A.; GIN, H.; DÉLÉRIS, G. Lipid profile disorders induced by long-term cessation of physical activity in previously highly endurance trained-trained subjects. **J Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, p. 3377–84, 2004.

PRUNET-MARCASSUS, B.; COUSIN, B.; CATON, D.; ANDRÉ, M.; PÉNICAUD, L.; CASTEILLA, L. From heterogeneity to plasticity in adipose tissues: site-specific difference. **Exp. Cell Res.**, v. 1, n. 312(6), p. 727-36, 2006.

RACETTE, S. B.; COPPACK, S. W.; LANDT, M.; KLEIN, S. Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 2275–2277, 1997.



- REUSCH, J. E.; COLTON, L. A.; KLEMM, D. J. CREB activation induces adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Mol. Cell Biol.**, v. 20, p. 1008–1020, 2000.
- RIBEIRO BRAGA, L.; DE MELLO, M. A.; GOBATTO, C. A. Continuous and intermittent exercise: effects of training and detraining on body fat in obese rats. **Arch. Latino Am. Nutr.**, v. 54, n. 1, p. 58-65, 2004.
- RODBELL, M. Metabolism of isolated fat cells. Effects of hormones on glucose metabolism and lipids. **J. Biol. Chem.**, v. 239, p. 375-80, 1964.
- ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, v.16, p. 145-71, 2000, review.
- SAAD, M.F.; RIAD-GABRIEL, M.G.; KHAN, A.; SHARMA, A.; MICHAEL, R.; JINAGOUDA, S.D.; BOYADJIAN, R.; STEIL, G. M. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 453–459, 1998
- SALTIN, B.; ROWELL, L. B. Functional adaptations to physical activity and inactivity. *Fed. Proc.*, v. 39, n. 5, p. 1506-13, 1980.
- SAMBROOK, J.; FRITSCH, E. F.; MANIATIS, T. Molecular cloning: a laboratory manual. **Cold. Spring Harbor. Press**, v.1, 2, 3. 1989.
- SELVARAJAN, S.; LUND, L. R.; TAKEUCHI, T.; CRAIK, C. S.; WERB, Z. A plasma kallikrein-dependent plasminogen cascade required for adipocyte differentiation. **Nat. Cell Biol.**, v. 3, p. 267–275, 2001.
- SHEPHERD, P. R.; GNUDI, L.; TOZZO, E.; YANG, H.; LEACH, F.; KAHN, B. B. Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. **J. Biol. Chem.**, v. 268, p. 22243–22246, 1993.
- SMAS, C. M.; SUL, H. S.; Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. **Cell**. V. 21, n. 73(4), p. 725-34, 1993.
- SHEPARD, T. Y.; WEIL, K. M.; SHARP, T. A.; GRUNWALD, G. K.; BELL, M. L.; HILL, J. O. Occasional physical inactivity combined with a high-fat diet may be important in the development and maintenance of obesity in human subjects. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 73, p. 703-8, 2001.
- SCHUTTE, H.; LOHMEYER, R. J.; ROSSEAU, S.; ZIEGLER, S.; SIEBERT, C.; KIELISCH, H.; PRALLE, H.; GRIMMINGER, F.; MORR, H.; SEEGER, W. Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic lung edema. **Eur. Respir. J.**, v. 9, p. 1858-1867, 1996.
- SCHWARTZ, M. W.; WOODS, S. C.; PORTE, D.; SEELEY, R. J.; BASKIN, D. G. Central nervous system control and food intake. **Nature**, v. 404, p. 661 – 71, 2000.
- SMAS, C. M.; SUL, H. S. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. *Cell*, v. 73, n. 4, p. 725-34, 1993.

SOUFI, F. G.; FARAJNIA, S.; ASLANABADI, N.; AHMADIASL, N.; ALIPOUR, M.; ALIPOUR, M.; DOUSTAR, Y.; ABDOLALIZADEH, J.; SHEIKHZADEH, F. Long-term exercise training affects age-induced changes in HSP70 and apoptosis in rat heart. **Gen. Physiol. Biophys.**, v. 27, n. 4, p. 263-70, 2008.

SPRANGER, J.; KROKE, A.; MOHLIG, M.; BERGMANN, M. M.; RISTOW, M.; BOEING, H.; PFEIFFER, A. F. Adiponectin and protection against Type 2 diabetes mellitus. **Lancet.**, v. 361, p. 226–228, 2003.

STALLKNECHT, B.; ANDERSEN, P. H.; VINTEN, J.; BENDTSEN, L. L.; SIBBERSEN, J.; PEDERSEN, O.; GALBO, H. Effect of physical training on glucose transporter protein and mRNA levels in rat adipocytes. **Am. J. Physiol.**, v. 265, n. 1, p. 128-34, Jul., 1993.

STASIULIS, A.; MOCKIENE, A.; VIZBARAITE, D.; MOCKUS, P. Aerobic exercise-induced changes in body composition and blood lipids in young women. **Medicina (Kaunas)**, v. 46, n. 2, p. 129-34, 2010.

STEIN, C. J.; COLDITZ, G. A. The Epidemic of Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 89, n. 6, p. 2522-2525, 2002.

STEPHENS, J. M.; LEE, J.; PILCH, P. F. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. **J. Biol. Chem.**, v. 10, n. 272(2), p. 971-6, 1997.

STEPPAN, C. M.; BAILEY, S. T.; BHAT, S.; BROWN, E. J.; BANERJEE, R. R.; WRIGHT, C. M.; PATEL, H. R.; AHIMA R. S.; LAZAR, M. A. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, v. 409, p. 307–312, 2001.

SUTHERLAND, L. N.; BOMHOF, M. R.; CAPOZZI, L. C.; BASARABA, S. A.; WRIGHT, D. C. Exercise and adrenaline increase PGC-1 $\alpha$  mRNA expression in rat adipose tissue. **J. Physiol.**, v. 587, p. 1607–1617, 2009.

TONG, Q.; DALGIN, G.; XU, H.; TING, C. N.; LEIDEN, J. M.; HOTAMISLIGIL, G. S. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. **Science**, v. 290, p. 134–138, 2000.

TONTONOZ, P.; HU, E.; SPIEGELMAN, B. M. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. **Cell**, v. 30, n. 79(7), p. 1147-56, 1994.

VALASSI, E.; SCACCHI, M.; CAVAGNINI, F. Neuroendocrine control of food intake. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 18, n. 2, p. 158-168, 2008.

VIONNET, N.; HANI, E. L. H.; DUPONT, S.; GALLINA, S.; FRANCKE, S.; DOTTE, S.; DE MATOS, F.; DURAND, E.; LEPRETRE, F.; LECOEUR, C.; GALLINA, P.; ZEKIRI, L.; DINA, C.; FROGUEL, P. Genomewide search for Type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a

Type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 67, p. 1470–1480, 2000.

VITUG, A.; SCHNEIDER, S. H.; RUDERMAN, N. B. Exercise and type I diabetes mellitus. **Exerc. Sport Sci. Rev.**, v. 16, p. 285-304, 1998.

XU, H.; SETHI, J. K.; HOTAMISLIGIL, G. S. Transmembrane tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits adipocyte differentiation by selectively activating TNF receptor 1. **J. Biol. Chem.**, v. 10, n. 274(37), p. 26287-95. 1999.

WAGNER, R.; OBERSTE-BERGHAUS, C.; HERPERTZ, S.; BLUM, W. F.; PELZ, B.; HEBEBRAND, J.; SENF, W.; MANN, K.; ALBERS, N. Time relationship between circadian variation of serum levels of leptin, insulin and cortisol in healthy subjects. **Horm. Res.**, v. 54, p. 174–180, 2000.

YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H.; TERAUCHI, Y.; KUBOTA, N.; HARA, K.; MORI, Y.; IDE, T.; MURAKAMI, K.; TSUBOYAMA-KASAOKA, N.; EZAKI, O.; AKANUMA, Y.; GAVRILOVA, O.; VINSON, C.; REITMAN, M. L.; KAGECHIKA, H.; SHUDO, K.; YODA, M.; NAKANO, Y.; TOBE, K.; NAGAI, R.; KIMURA, S.; TOMITA, M.; FROGUEL, P.; KADOWAKI, T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. **Nat. Med.**, v. 7, p. 941–946, 2001.

YASARI, S.; DUFRESNE, E.; PRUD'HOMME, D.; LAVOIE, J. M. 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. 281-89, 2007.

ZACHAROVA, J.; CHIASSON, J. L.; LAAKSO, M. The common polymorphisms (single nucleotide polymorphism [SNP] +45 and SNP +276) of the adiponectin gene predict the conversion from impaired glucose tolerance to Type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. **Diabetes**, v. 54, p. 893–899, 2005.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN J.M.; Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, p. 425–432, 1994.