

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS

Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados ao Exercício (DEFMH)

EFEITOS DO EXERCÍCIO CONTÍNUO MODERADO (5 ou 2 dias consecutivos por semana) SOBRE VARIÁVEIS DO METABOLISMO LIPÍDICO E ÁREA DE ADIPÓCITOS EM RATOS ADULTOS NORMO E HIPERCOLESTEROLÊMICOS.

Doutorando: Ricardo Luís Fernandes Guerra

Orientadora: Profa. Dra. Ana Raimunda Dâmaso

São Carlos - SP

2004

Ricardo Luís Fernandes Guerra

**EFEITOS DO EXERCÍCIO CONTÍNUO MODERADO (5
ou 2 dias consecutivos por semana) SOBRE
VARIÁVEIS DO METABOLISMO LIPÍDICO E ÁREA
DE ADIPÓCITOS EM RATOS ADULTOS NORMO E
HIPERCOLESTEROLÊMICOS.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. ANA RAIMUNDA DÂMASO

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de São Carlos para a obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas.

**São Carlos
2004**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

G929ee

Guerra, Ricardo Luís Fernandes.

Efeitos do exercício contínuo moderado (5 ou 2 dias consecutivos por semana) sobre variáveis do metabolismo lipídico e área de adipócitos em ratos adultos normo e hipercolesterolêmicos / Ricardo Luís Fernandes Guerra. -- São Carlos : UFSCar, 2006.

93 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2004.

1. Fisiologia do exercício físico. 2. Hipercolesterolemia. 3. Metabolismo lipídico. 4. Nutrição – aspectos fisiológicos. 5. Tecido adiposo. I. Título.

CDD: 612.04 (20ª)

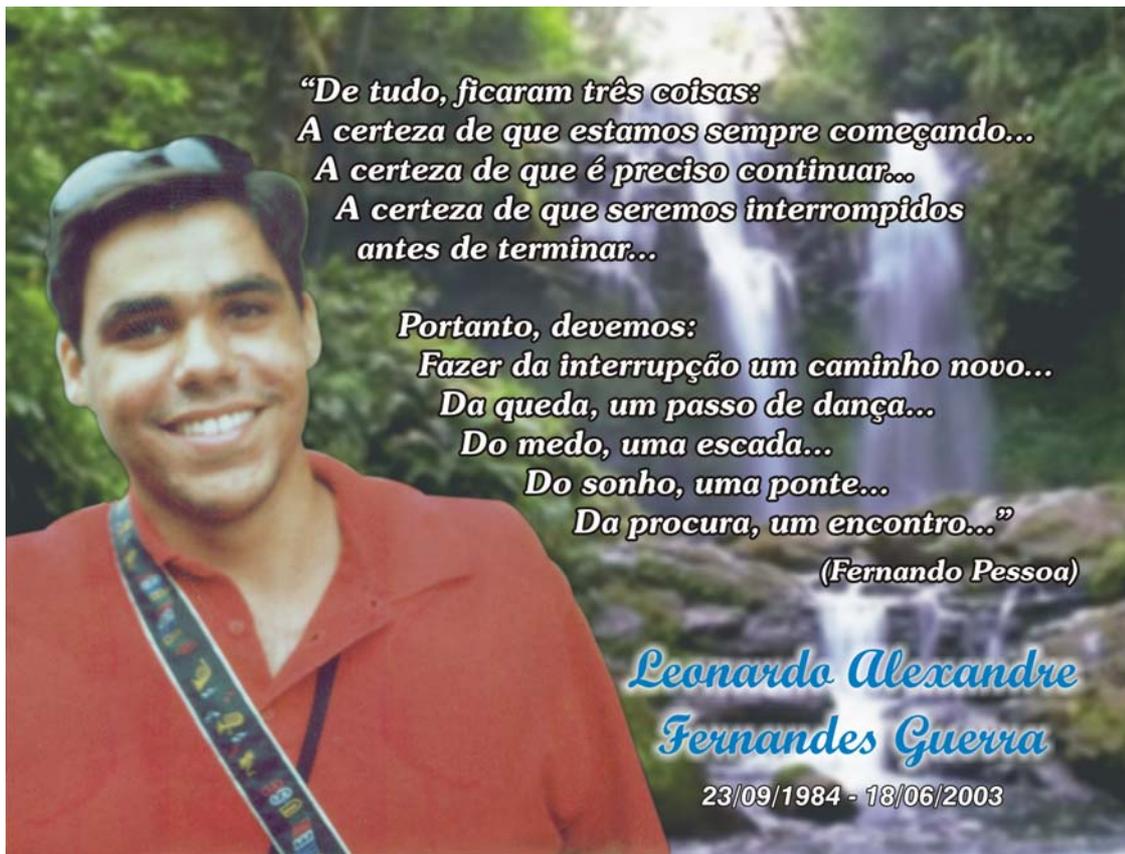
Ass: _____

Orientadora: Prof^a. Dr^a. *ANA RAIMUNDA DÂMASO*

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados ao Exercício do Departamento de Educação Física e Motricidade Humana da Universidade Federal de São Carlos.

Apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

DEDICATÓRIA:



Ao meu querido e eterno amigo, irmão, e agora anjo da guarda, Léo.

À mama Melícia, papa Vanderlei, mano Marcelo and friends.

“A vida só pode ser compreendida olhando para trás, mas só pode ser vivida olhando-se para frente”. Soren Kierkegaard (1813-1855).

AGRADECIMENTOS:

À essa força maior que chamamos DEUS, e alguns VIDA.

A minha eterna Professora Dr^a. Ana Damaso que muito mais do que me incentivar e ajudar a trilhar meus passos acadêmicos tem me acompanhado como mãe e amiga por esta vida já a algum tempo. Muito Obrigado!

Ao Prof. Dr. Elizeu Rossi pelo apoio dado durante todo o período experimental e na técnica de preparação da dieta hipercolesterolêmica.

A Profa. Dra. Claudia M. Oller Nascimento e a Profa. Dra. Lila M. Oyama pelo intercâmbio entre laboratórios e cooperação nas análises laboratoriais.

A Ivete e ao Departamento de Morfologia e Patologia pelo apoio nas primeiras análises bioquímicas.

Ao Laboratório de microscopia do Departamento de Química pelo auxílio cedido para com a leitura das áreas de adipócitos.

Ao Prof. Dr. Francisco Tadeu Rantin, Coordenador do PPG-CF e à Profa. Dra. Ana Kalinin, vice-coordenadora, pelo apoio, auxílio e entendimento quanto aos meus trâmites formais dentro do Programa.

Aos professores, funcionários e colegas do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas (PPG-CF).

Aos professores, funcionários e colegas do Departamento de Educação Física e Motricidade Humana sem os quais este trabalho não seria realizado.

A Selma, Solange e Claire pela paciência e simpatia para com o meu atendimento quanto aos afazeres “burocráticos” dentro do PPG-CF.

Aos meus irmãos San (Hiroshi), Pé de Feijão (João Paulo) e Pior do Mundo (Wagner).

Aos meus amigos de trabalho, Nadia, Fabiana, Jorge, Danielle, Neuli, Tatiana, Cristiane, Paulo, Ivone, Gardênia, Ana Claudia, Selva, Paula, Rozinaldo, Marcela, Fernanda e Marla pela amizade e pela agradável presença de vocês no meu dia-a-dia.

Aos meus companheiros de república, Conrado, Sylla e Tiago por compartilharem suas vivências comigo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro (bolsa).

À Comissão Fulbright pela concessão do auxílio ao Doutorado Sanduíche realizado na Universidade de Berkeley- CA- USA.

À todos aqueles que me ajudaram, direta ou indiretamente para que este trabalho fosse realizado.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Ganho de peso corporal (%) e consumo alimentar total (g) em animais submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante o período experimental. Os valores estão apresentados como média e respectivos desvios padrões (n = 8).....42

TABELA 2 - Peso relativo (PR) dos tecidos, fígado, músculo gastrocnêmio, adiposo branco retroperitoneal, epididimal e adiposo marrom em ratos submetidos ao treinamento contínuo crônico (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante todo o período experimental. Os valores estão apresentados como média e desvios padrões (n = 8).....44

TABELA 3 - Frações lipídicas (colesterol total (COL), triglicérides (TG) e Fração HDL colesterol (HDL-c), em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante todo o período experimental. Os valores estão apresentados como média e desvios padrões (n = 8).....46

TABELA 4 - Medida da área (A) dos adipócitos (μm), dos tecidos adiposos brancos Retroperitoneal (RET) e Epididimal (EPI), em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante o período experimental. Os valores estão apresentados como média e desvios padrões (n = 6 e número de áreas e diâmetros = 300 em cada grupo).....48

TABELA 5 - Medida da taxa de síntese lipídica *in vivo* em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante o período experimental. Os valores estão apresentados como média \pm desvios padrões (n=8), (unidade de medida = gramas por 100 gramas de tecido).....50

TABELA 6 - Medida da taxa de lipólise *in vitro* em ratos submetidos ao treinamento crônico (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante todo o período experimental. Os valores estão apresentados como média \pm desvios padrões (n=8), (unidade de medida = μ mol de glicerol liberado por hora por 100 mg de tecido).....51

TABELA 7 - Porcentagem de acúmulo de ^{14}C -lipídios, 4 horas após a administração intra-gástrica de ^{14}C -trioleína, em diferentes tecidos de ratos treinados crônica e continuamente (5 e 2 dias consecutivos p/semana). Os valores estão apresentados como média e desvios padrões (n=8) (unidade de medida = porcentagem de ^{14}C -lipídios absorvidos e acumulados/grama de tecido).....53

TABELA 8 - Concentração de Leptina plasmática em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana) durante todo o período experimental. Os valores estão apresentados como média e desvios padrões (n = 8) (unidade de medida = ng/ml).....54

LISTA DE ABREVIACOES

ATP = adenosina trifosfato

COD-ANA = colesterol oxidase

COL.TOT. = colesterol total

Desv. P. = desvio padrão

GOD-ANA = glicose oxidase

HDL = lipoproteína de alta densidade

LDL = lipoproteína de baixa densidade

LPL = enzima lipase lipoprotéica

LHS = enzima lipase hormônio sensível

mg/dl = miligrama por decilitro

nm = nanmetro

POD = peroxidase

TG = triglicérides

UCP = "mitochondrial uncoupling protein"

VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade

ÍNDICE

1. Introdução	16
1.1 – Obesidade, Dislipidemias, Exercício e Dieta	18
1.2 Exercício, Ingestão Alimentar X Obesidade	23
1.3 Justificativa	27
2. Objetivo	28
3. Material e Métodos	28
3.1. Animais e Condições Experimentais	28
3.2. Esquema experimental	29
3.2.1 Grupo Sedentário	29
3.2.2 Grupo Treinamento Continuamente 5 dias por semana	29
3.2.3 Grupo Treinamento Continuamente 2 dias por semana	30
3.3. Composição da Dieta	30
3.3.1. Dieta padrão	30
3.3.2. Composição e oferta da dieta hipercolesterolêmica	31
3.4. Protocolo de exercício	31
3.4.1. Protocolo do exercício crônico	31
3.5. Controle de Peso e Consumo Alimentar	32
3.6. Experimentos e coleta de amostras	32
4. Determinações Bioquímicas e Morfológicas	33
4.1 Medida da área de células adiposas (Adipócitos)	33
4.2 Análises Bioquímicas do Plasma	34
4.3 Medida da taxa de captação e absorção de ¹⁴ C-trioleína	36
4.4 Medida da taxa de lipólise	37
4.5 Medida da taxa de lipogênese <i>in vivo</i>	38
4.6 Concentração de leptina plasmática	39
5. Tratamento Estatístico dos Dados	39
6. Resultados	40
7. Discussão	55
7.1. Considerações Finais	78
8. Conclusão	80
9. Referências Bibliográficas	81

RESUMO

O exercício tem sido prescrito no tratamento e controle de dislipidemias e colesterolemias, contudo, as respostas no metabolismo lipídico em indivíduos hipercolesterolêmicos do sexo masculino submetidos a diferentes freqüências de exercício tem sido inconsistentes. Objetivamos desse modo, verificar se diferentes freqüências de exercício contínuo moderado (realizado 5 ou 2 dias consecutivos por semana, 90 min., natação) poderia, depois de 8 semanas, promover adaptações similares na área de adipócitos (retroperitoneal e epididimal) e parâmetros lipídicos (colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol), assim como nas vias metabólicas lipídicas em ratos machos normo e hipercolesterolêmicos. Dieta normo ou hipercolesterolêmica (1% colesterol junto a 0.25% de ácido fólico) foi livremente oferecida durante 8 semanas a um grupo de ratos divididos em sedentários e exercitados 5 ou 2 dias consecutivos por semana. Ambas as freqüências de exercício promoveram, principalmente em ratos hipercolesterolêmicos, importantes benefícios tais como: redução do colesterol total e triglicérides plasmático, diminuição do ganho de peso corporal, redução da lipogênese, peso relativo e área de adipócitos nos tecidos adiposos retroperitoneal e epididimal bem como aumento relativo da lipólise e fração HDL-c e relativa diminuição da concentração de leptina plasmática. No entanto, os efeitos promovidos pelo exercício realizado 5 dias consecutivos por semana, foram mais pronunciados quando comparados à freqüência de 2 dias consecutivos por semana, a qual entretanto, também provou ser efetiva em situação hipercolesterolêmica confirmando a importância desse protocolo de exercício em controlar e/ou amenizar dislipidemias e obesidade. Conclui-se que o exercício contínuo moderado realizado 5 ou 2 dias consecutivos por semana pode resultar em adaptações positivas na área de adipócitos, parâmetros lipídicos e nas vias metabólicas lipídicas em ratos hipercolesterolêmicos.

Abstract

BACKGROUND: Exercise has been prescribed in the treatment and control of dyslipidemias and cholesterolemia; however, lipid responses to different training frequencies in hypercholesterolemic adult males have been inconsistent. **METHODS:** We sought to verify if different frequencies of continuous moderate exercise (5 or 2 consecutive days/week, 90 min., swimming) can, after 8 weeks, promote similar adaptations in adipocyte area (retroperitoneal and epididymal adipose tissues) and lipid parameters (total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol), as well as metabolic lipid pathways in normo and hypercholesterolemic adult male rats. Normal chow or hypercholesterolemic diet (1% cholesterol plus 0.25% cholic acid) were freely given during 8 weeks to the rats, which were divided in sedentary or exercised in either 5 or 2 consecutive days/week groups. **RESULTS:** Exercise frequencies of both 5 and 2 consecutive days/week promoted, mainly in hypercholesterolemic diet rats, important benefits such as: reduced total cholesterol and triglycerides, increased HDL-c fraction, decreased body weight gain, reduced retroperitoneal and epididymal lipogenesis and relative weights, reductions in adipocyte areas as well as relative increase in lipolysis and relative decrease in leptin concentrations. However, the effects of 5days/week exercise were more pronounced compared with those of 2 consecutive days/week training which, however, also proved effective as well in the hypercholesterolemic situations, confirming the importance of these exercise protocols in controlling dyslipidemias and obesity. **CONCLUSIONS:** Our data suggest that moderate continuous exercise, 5 or 2 consecutive days/week, can result in similar positive adaptations in adipocyte areas, lipid parameters and metabolic lipid pathways in hypercholesterolemic adult male rats.

1 - INTRODUÇÃO

O colesterol é vital para o organismo como componente estrutural de membranas ou para a biossíntese de hormônios esteróides, porém, acima dos níveis ideais pode acarretar diversos problemas de saúde como: aterosclerose (a qual pode causar angina, infartos, e ataques cardíacos), dislipidemias, obesidade, etc, levando até à morte em alguns casos (GRUNDY & DENKE, 1990; SLOWING *et al.*, 2001; MANZONNI *et al.*, 2003).

Sabe-se que o organismo pode obter colesterol através de fontes exógenas (alimentares) e também é capaz de sintetizá-lo endogenamente. No entanto, somente uma pequena parte da população apresenta altos níveis de colesterol plasmático devido à herança genética ou problemas endógenos, sendo que atualmente, a maioria das dislipidemias e hipercolesterolemia são conseqüências da hipoatividade e maus hábitos alimentares causados pelo atual estilo de vida caracterizado pela ingestão de alimentos ricos em gordura e altos níveis de colesterol (CESARIO, 1999).

De acordo com PRENTICE & JEBB (1995), o estilo de vida moderno, caracterizado por hábitos sedentários e hipoatividade, não é menos importante do que a dieta na gênese e etiologia da obesidade e dislipidemias. Isoladamente, hipoatividade é um fator de risco para o desenvolvimento de dislipidemias e doenças cardiovasculares. Por outro lado, o aumento da prática de exercício, principalmente aeróbico e contínuo, é considerado um dos fundamentais aspectos na prevenção e tratamento das doenças citadas anteriormente (EPSTEIN *et al.*, 1995; MILLER *et al.*, 1997).

O risco coronário é duas vezes maior em pessoas sedentárias do que em pessoas ativas; além disso, inatividade física pode contribuir para o ganho de massa adiposa, hipertensão arterial e baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e hipertrigliceridemia, fatores associados à doenças arteroscleróticas. Por outro lado, exercício

pode aumentar a capacidade física e melhorar a taxa de oxidação lipídica. Essa adaptação pode prevenir doenças cardiovasculares diminuindo o volume dos adipócitos, e concentrações plasmáticas de insulina, triglicérides, e lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), enquanto aumenta HDL-c (DÂMASO 1996; GIANNINI, 1998). Além disso, os poucos estudos na literatura mostrando alterações lipídicas e de lipoproteínas decorrentes do exercício realizado por homens hipercolesterolêmicos indicaram que reduções no colesterol total (CT) e triglicérides (TG), bem como elevações na fração HDL-C são também possíveis. Esses resultados são de certa forma similar a aqueles encontrados em indivíduos normolipêmicos, contudo, respostas lipídicas e em especial hipocolesterolêmicas ao exercício realizado em diferentes frequências de treinamento em homens hipercolesterolêmicos têm sido inconsistentes e, até o momento, poucos estudos têm sido realizados para que se estabeleça uma conclusão satisfatória sobre o assunto (GRANDJEAN *et al.*, 2000).

Além disso, inatividade física e um estilo de vida sedentário caracteriza uma grande parte da população, tendo demonstrado ROSS & RODRIGUEZ (2000) que cerca de 50% a 60% da população adulta Norte Americana não se exercita regularmente, dado este muito similar aos apresentados pela grande maioria dos países em desenvolvimento e industrializados, principalmente os ocidentais. Estes mesmos autores, tentando identificar as causas dos hábitos de sedentarismo, constataram que uma das principais causas tem sido a falta de tempo.

Assim, apesar de vários estudos sobre o controle de dislipidemias e obesidade, hábitos sedentários associados com o alto consumo de dietas ricas em gordura e colesterol continuam a causar efeitos negativos sobre a saúde pública, principalmente em adultos do sexo masculino. Na tentativa de contribuir de maneira a amenizar essa situação, este estudo compara o efeito do exercício realizado por 5 ou 2 dias consecutivos por semana em ratos machos adultos normo ou hipercolesterolêmicos para identificar se diferentes frequências de

exercícios contínuos moderados podem promover adaptações na área de adipócitos, nos parâmetros lipídicos e no metabolismo lipídico desses animais.

1.1 – Obesidade, Dislipidemias, Exercício e Dieta

A alta incidência de obesidade no mundo indica que esta doença tornou-se epidemiológica principalmente porque, decorrente desta, outras doenças crônicas podem ser desencadeadas aumentando a morbi/mortalidade (EVANOCHKO & POHOST, 1994; BERENSON *et al.*, 1998, JOYAL, 2004). Quanto a isto, observou-se que indivíduos obesos apresentam maior risco para o desenvolvimento de diabetes, problemas cardiovasculares aterosclerose, isquemia, cânceres de pulmão, de próstata e de cólon do útero, artrite, problemas respiratórios, apnéia noturna, trombose, problemas com a utilização de anestésicos, aumento na incidência de lesões por acidente, problemas menstruais, etc., sugerindo ação multiprofissional (BETTERIDGE & SOWERS, 1998; ASTRUP, 1998; FUJIOKA, 2002, PORTER & STANFORD, 2004).

A literatura atual tem demonstrado alta relação da obesidade, e respectivo ganho de peso corporal, à outras doenças metabólicas (JOYAL, 2004). Além disso, o “Estudo de Framingham” realizado durante um período de 26 anos, entre homens, relata que o aumento no peso corporal é o terceiro fator determinante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, precedido apenas pela idade e hipercolesterolemia, sendo interessante registrar que o aumento em 10% no peso corporal está associado ao aumento de 13% de doenças cardiovasculares em homens e 8% em mulheres (HUBERT *et al.*, 1983; FERRANNINI *et al.*, 1996). Por outro lado, segundo LEAN *et al.* (1990), 1 Kg de peso corporal diminuído pode proporcionar um aumento de 3 a 4 meses na expectativa de vida do

indivíduo, assim como a redução no colesterol plasmático pode diminuir o índice de mortalidade por doenças cardiovasculares.

Estudos baseados no Índice de Massa Corporal (IMC) têm mostrado que o número de indivíduos obesos ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ para adultos) vem aumentando tanto em países desenvolvidos, assim como nos países em desenvolvimento (GOLFIN *et. al.*, 1996; PIETNEN *et. al.*, 1996; BENDIXEN *et al.* 2004; MAZOKOPAKIS *et al.*, 2004).

Alguns índices demonstram o grande aumento na incidência da obesidade e sobrepeso no mundo. Em 1980, na Inglaterra, 39% dos homens e 32% das mulheres tinham sobrepeso ou obesidade (IMC acima de 25 Kg/m^2). Em 1987, estes números subiram para 45% para homens e 36% para mulheres, sendo que em 1991, 53% dos homens e 44% das mulheres estavam com sobrepeso ou obesidade (FERRANNINI *et. al.*, 1996b). Nos Estados Unidos, estes números também são alarmantes, tendo sido registrado em 1995 que 50% da população adulta apresentava sobrepeso ou obesidade e que, atualmente, este índice subiu para 61% (HOFFMANN, 1998; KELLER & LEMBERG, 2003).

No Brasil, situação semelhante foi observada. De acordo com dados publicados por ALCÂNTARA (1997), acredita-se que a obesidade esteja crescendo exponencialmente, tendo sido demonstrado que a população adulta brasileira em 1974 apresentava aproximadamente 21,5% de pessoas com sobrepeso ou obesidade, evoluindo para 32,5% e 41,5% em 1989 e 1996, respectivamente. Dados recentes ainda apontam o crescimento dramático dessa estatística paralelamente com o rápido desenvolvimento econômico e elevado padrão de vida não só no Brasil como em todo mundo (PETERS, 2002).

Por outro lado, em países orientais como Japão, o número de pessoas obesas é extremamente menor (16%), quando comparado ao observado nos países anteriormente mencionados (HOFFMANN, 1995). Isto, provavelmente, ocorre devido as diferenças no tipo de padrão alimentar destes países.

A alta incidência de obesidade e dislipidemias no mundo reforça a necessidade da identificação da etiologia, tipos de prevenção e possíveis tratamentos para o controle destas doenças. De acordo com vários estudos, estas podem ser, segundo a sua causa: endógenas (desenvolvidas por componentes genéticos, metabólicos ou endócrinos); exógenas (que se referem a influências externas ao organismo como fatores nutricionais e inatividade física) e mista (desenvolvidas pela combinação dos fatores endógenos e exógenos, ex: psicológicos) (BOUCHARD, 1994; CESÁRIO, 1999; GUTIERREZ-FISAC *et. al.* 2003).

A obesidade pode ocorrer tanto em humanos como em animais experimentais, sendo caracterizada pelo acúmulo de gordura no corpo, o qual acontece em consequência do desequilíbrio no balanço entre a energia ingerida e a utilizada para a manutenção dos processos vitais, assim como para a prática de atividades cotidianas ou treinamento físico sistematizado (FISBERG, 1995).

Nos últimos anos, foi demonstrado que a regulação do balanço energético pode ser influenciada pela ação da leptina (hormônio polipeptídeo liberado pelo tecido adiposo - adipócitos, descoberto em 1994), tendo sido verificado que a administração deste hormônio estimula a redução da ingestão alimentar e concomitante aumento do gasto energético em modelos experimentais de obesidade. Este efeito é parcialmente mediado pela ação de neuropeptídeos hipotalâmicos - Y (sítio de regulação do apetite no cérebro), pelo sistema simpático e pela estimulação adrenérgica (β -3) no tecido adiposo marrom (CAMPFIEL *et. al.*, 1995; CUSIN *et. al.*, 1996; MERCER *et. al.*, 1996; COLLINS *et. al.*, 1996). De acordo com FALORNI *et. al.* (1997) a concentração circulante de leptina, assim como a expressão do RNA mensageiro nos adipócitos, pode ser influenciada pela ingestão alimentar, pelo tipo de dieta hipo ou hipercalórica, por variações no peso corporal, pela insulina e sensibilidade à mesma e pelos corticosteróides.

Os adipócitos, sobretudo do tecido subcutâneo, possuem o hormônio leptina, sendo que a hipertrofia dos adipócitos está em direta associação com a secreção desse. Além disso, o aumento da ingestão calórica aumenta a secreção, enquanto que a diminuição da ingestão, diminui a secreção de leptina. Dessa forma, este hormônio funciona como um sensor do balanço energético. Além disso, promove síntese de peptídeos anorexigênicos e estimula o sistema nervoso simpático, diminuindo a ingestão alimentar. Também promove aumento da oxidação de ácidos graxos nos tecidos periféricos (WAJCHENBERG, 2000).

Alguns estudos que examinaram os efeitos do exercício e leptina plasmática têm encontrado resultados conflitantes. DIRLEWANGER *et al.* (1999) não observaram diminuição na concentração de leptina plasmática em resposta ao exercício moderado realizado durante um período de três dias. Em outro estudo DURSTINE *et al.* (2002) mediram a leptina plasmática antes, depois de 10-12 minutos de cicloergometria a 50W, e imediatamente depois de alcançar o esforço máximo sem, no entanto, encontrar diferenças dos níveis de leptina plasmática quando comparada ao controle.

Por outro lado, ESSIG *et al.* (2000) encontraram uma redução de 30% na concentração de leptina, 48 horas depois da realização de exercício. PARDINI (2001) revela evidências que o treinamento físico diminui a concentração sérica de leptina, independente de alteração na massa gordurosa, principalmente em mulheres. ISHII *et al.* (2001) afirmaram ainda que um treinamento aeróbico de seis semanas consistindo de uma hora de caminhada e bicicleta ergométrica a 50% da capacidade aeróbica máxima, reduziu os níveis séricos de leptina em uma amostra de 50 diabéticos tipo 2, e recentemente, MIYATAKE *et al.* (2004) relataram que o exercício moderado aeróbico foi eficaz em diminuir significativamente a concentração de leptina plasmática em homens com sobrepeso.

Apesar de novas descobertas e estudos, como os atuais em relação à leptina, a alta ingestão calórica e lipídica continuam como fatores principais contribuindo para o aumento da

deposição de gordura no tecido adiposo branco (por hiperplasia/hipertrofia de células adiposas), principalmente em situação de hipoatividade (fatores exógenos) associada ou não a distúrbios metabólicos (fatores endógenos) (DENADAI *et. al.*, 1996; HOFFMANN, 1998, ESTADELLA *et al.* 2004).

As síndromes genéticas não são comuns na gênese da obesidade. Os genes podem determinar se o indivíduo pode tornar-se obeso, mas com um caráter não tão significativo quanto à influência do meio ambiente, considerada a principal causa do desenvolvimento da obesidade. Neste sentido, algumas pesquisas têm demonstrado que apenas 5% da população obesa é decorrente de fatores genéticos enquanto que 95% desta é desencadeada por fatores ambientais. (RANNERIES *et. al.*, 1998; HOFFMANN, 1998; GUTIERREZ-FISAC *et. al.* 2003).

Segundo CESARIO (1999), o aumento na ingestão de gorduras, depende predominantemente dos costumes sociais e culturais. Tem-se identificado que na Sociedade Ocidental, os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de obesidade, e conseqüentes fatores de riscos (dislipidemias), são decorrentes do avanço tecnológico. Com este, a população de modo geral passou a adotar um perfil nutricional inapropriado, como por exemplo, as refeições rápidas e em horários que não garantem intervalos regulares. Além disso, o desenvolvimento tecnológico trouxe um forte estímulo à adoção do padrão hipoativo. Nestas características incluem-se as muitas horas à frente da televisão, o deslocamento em veículos, o trabalho em escritórios com acesso a utensílios eletrônicos, controle remoto, telefones, etc. Os distúrbios alimentares e a hipoatividade geralmente, são adquiridos desde a infância, reforçados pela família e/ou pelo meio ambiente. Isto estimula a médio e longo prazos o desenvolvimento de doenças crônicas.

Pesquisas recentes demonstram que a obesidade e dislipidemias são fortemente estimuladas por um padrão de vida iminentemente inativo ou sedentário e também pela

excessiva ingestão alimentar (COTTAM, 2004; WAKEFIELD, 2004). Desta forma, considerando a importância do controle destes dois fatores (exercício/dieta) passaremos a descrever algumas possíveis adaptações metabólicas em resposta a diferentes intervenções quanto ao padrão da dieta e exercício.

1.2 – Exercício, Ingestão Alimentar X Obesidade

Considerando que a obesidade e as dislipidemias estão fortemente associadas à várias alterações metabólicas que estimulam o aumento substancial na deposição de gordura, e que o controle destas doenças depende de ingestão alimentar adequada associada a exercícios físicos, passaremos a descrever aspectos importantes relacionados a estes fatores.

Neste sentido, verificou-se que o exercício crônico moderado quando associado à reeducação alimentar promove modificações importantes no metabolismo lipídico: diminuição na concentração plasmática de lipídios totais, LDL-colesterol e porcentagem de gordura corporal. Além disso, verificou-se aumento no peso da massa magra, na taxa metabólica basal e na concentração de HDL-colesterol. (GUERRA, 2000; GUERRA, *et.al.* 2002; McINNIS, 2003; RIEBE *et al.*, 2003).

Decorrente, especificamente, do exercício sobre a diminuição de riscos para a aterogênese, acredita-se que o efeito protetor sobre o sistema cardiovascular obtido seja, parcialmente, explicado pelo fato de que o aumento no nível de atividade física está associado à diminuição na concentração de TG e LDL-C, além do aumento na concentração de HDL-C, HDL₂-C, Apolipoproteína A-I (VASANKARI *et. al.*, 1998). Neste sentido, PASMANN *et. al.* (1999) demonstraram que, o menor ganho de massa adiposa em homens adultos após um período de treinamento representa também um forte componente para a diminuição de riscos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Ainda quanto aos efeitos do exercício sobre a aterogênese, GILL *et. al.* (1998), demonstraram que o exercício contínuo pode reduzir a lipemia pós-prandial em homens adultos, e que esta indica uma inadequada utilização do “pool” de substratos de fonte lipídica, sendo este tipo de exercício importante para a prevenção de aterogênese. Quanto a isto, esses mesmos autores mencionaram que a resposta adaptativa ao exercício torna-se mais evidente à medida que é aumentada a duração do exercício, mesmo em situação aguda de esforço, sendo um dos mecanismos reguladores, o aumento na atividade da enzima lipase lipoprotéica no músculo esquelético.

De acordo com BROOKS (1998) e McCLELLAND (2004) decorrente de treinamento aeróbio em intensidade leve a moderada de longa duração, ocorre aumento progressivo na utilização de ácidos graxos livres como substrato energético, devido à maior capacidade oxidativa (aumento da taxa de lipólise). Por outro lado, na realização do exercício de alta intensidade há aumento da glicogenólise, estimulada por um maior recrutamento de fibras musculares glicolíticas para a realização do exercício.

Quanto a utilização de substratos energéticos durante o exercício, vários estudos têm mencionado que esta depende de vários fatores, incluindo a condição cardiorespiratória, tipo, duração e intensidade do exercício, morfologia e histologia muscular, assim como a ação hormonal, tipos de dieta ingerida e diferenças metabólicas entre idades, sexos e espécies. Além disso, preconiza-se que a modificação na predominância de utilização dos substratos de fonte lipídica ou de carboidratos é fortemente regulada pela intensidade e duração do exercício, sendo ainda importante a realização de novos estudos para se verificar adaptações metabólicas e estruturais no músculo e plasma (RUBY & ROBERGS, 1994; EVEN *et al.*, 1998; BLAAK & SARI, 2002; KIMBER *et al.*, 2003).

Quanto a isto, alguns estudos demonstraram previamente que o exercício moderado realizado por ratos é efetivo em melhorar parâmetros lipídicos plasmáticos, aumentar a taxa

de lipólise basal mesmo estimulada pela noradrenalina, além de manter ou diminuir a taxa de síntese e de captação de lipídios em tecidos adiposos brancos (MANZONI *et al.*, 2003; ESTADELLA *et al.*, 2004). Estas adaptações no metabolismo lipídico favorecem a diminuição do peso corporal, dos tecidos adiposos brancos e na área de adipócitos. Tais resultados reforçam, portanto, a importância do exercício crônico moderado sobre a diminuição da deposição de gordura ou adiposidade.

O anteriormente exposto nos estimula sugerir que o exercício moderado pode ser um recurso importante no controle de peso, obesidade e de doenças metabólicas ou crônicas associadas. Atualmente, no entanto, a inatividade física e a ingestão inapropriada de lipídeos é muito observada nos países ocidentais, tendo sido demonstrado por CONNOR (1996) que até 40% da ingestão de alimentos é de fonte lipídica com altos níveis de colesterol exógeno, o que poderia favorecer o aumento na deposição de gorduras e a gênese de hipercolesterolemia, principalmente quando observada em indivíduos sedentários de qualquer idade.

A preocupação com a ingestão de dietas ricas em colesterol e gorduras não se restringe aos dias atuais e vem crescendo com o passar dos anos por parte de estudiosos e profissionais da área da saúde em todo o mundo. TURPEINEN em 1979, analisando a modificação da dieta em 2 hospitais durante um período de 12 anos (1959-1971) relatou diminuição substancial na mortalidade de homens com doenças cardiovasculares após a substituição total da gordura da dieta por óleos vegetais.

Muito se tem pesquisado e sobre ingestão de lipídios e suas conseqüências, até mesmo a população leiga começa a tomar consciência de tal epidemia. PASTERNAK *et al.*, (2004), relataram através da “National Lipid Association”, haver, tanto entre médicos como por parte da população em geral, aumento na conscientização da necessidade de melhoria do estilo de vida e hábitos alimentares para se evitar altas concentrações de colesterol plasmático e doenças cardiovasculares.

Por outro lado, várias pesquisas têm demonstrado que os ácidos graxos poliinsaturados são essenciais como componentes dos fosfolípidios da membrana celular sendo a função da membrana essencial nos processos celulares normais e das mitocôndrias. O colesterol também é essencial para a formação do ácido cólico e hormônios esteróides, mas em níveis acima dos ideais pode comprometer a saúde do indivíduo (WISERMAN, 1996; GAIVA, 1999; De LORGERIL, 2004).

Assim, de acordo com alguns pesquisadores, verifica-se que há uma tendência recente na modificação do consumo de gorduras, aumentando o consumo de óleos vegetais (milho, soja, girassol) ricos em ácidos graxos poliinsaturados (n-6) e óleo de peixe (n-3) em substituição aos lípidios ricos em ácidos graxos saturados e ricos em colesterol, tendo sido demonstrado que o aumento no consumo de óleo de peixe está relacionado à prevenção de doenças cardiovasculares e inflamatórias. (PERES & CARMO, 1998; GAIVA, 1999; THORSOTTIR *et. al.*, 2004).

Em relação à modificação na composição percentual de macronutrientes da dieta sobre a regulação e controle de peso corporal demonstrou-se em animais experimentais que, houve maior aumento de peso nos animais que receberam dieta rica em gordura em relação aqueles que receberam dieta rica em carboidratos (HOFFMANN, 1998). Alguns autores ainda têm demonstrado que dietas ricas em carboidratos podem induzir hipertrigliceridemia e obesidade por “*de novo*” lipogênese (HELLERSTEIN, 1999; PARKS & HELLESTEIN, 2000), porém, escassos são os registros na literatura sobre o aumento de peso corporal e tecido adiposo ocasionado por dietas hipercolesterolêmicas. No entanto, estudos recentes realizados no laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados ao Exercício da Universidade Federal de São Carlos, mostraram aumento significativo no peso corporal e adiposidade em ratos tratados com dieta hipercolesterolêmica (MANZONI *et. al.*, 2003).

Tão importante para a gênese de dislipidemias e obesidade quanto maus hábitos alimentares tem sido a adoção do estilo de vida moderno, onde a inatividade física e o sedentarismo predominam fortemente (PRENTICE & JEBB; 1995). A inatividade física por si vem sendo considerada como fator de risco para doenças cardiovasculares, sendo que o aumento desta constitui uma das bases fundamentais no tratamento e prevenção destas doenças (MILLER *et. al.*, 1997; GUERRA, *et. al.*, 2002; MELZER *et. al.*, 2004). Por outro lado, não raro tem sido observar na literatura estudos que sejam realizados com o propósito de se diagnosticar qual a intensidade e frequência de atividades físicas indicadas para determinadas populações e/ou tratamentos, porém, pouquíssimas pesquisas têm relatado os efeitos de dois dias consecutivos de exercício aeróbico em diferentes populações.

1.3 - Justificativa

Apesar de inúmeros estudos serem realizados visando o controle da obesidade e das dislipidemias, observa-se que o sedentarismo associado à ingestão inadequada de nutrientes continuam aumentando fortemente as conseqüências sobre a saúde da população, principalmente em adultos do sexo masculino. O anteriormente descrito reforça a importância de novos estudos, com o objetivo de observar se diferentes frequências de exercício contínuo podem promover adaptações na área de adipócitos e no metabolismo lipídico em ratos normo ou hipercolesterolêmicos, assim como identificar os principais mecanismos fisiológicos e metabólicos reguladores desses processos, que ainda, permanecem sem completo entendimento (McCLELLAND, 2004).

2 - OBJETIVO

Esse estudo teve como objetivo comparar o efeito do exercício realizado 5 dias (modelo aplicado a atividade física regular) ou 2 dias (modelo aplicado à atividade física contínua de final de semana) por semana em dias consecutivos em ratos machos adultos normo e hipercolesterolêmicos visando identificar se diferentes frequências de exercício contínuo moderado podem promover adaptações sobre a área de adipócitos, parâmetros lipídicos e vias metabólicas desses animais.

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - Animais e Condições Experimentais

Para a realização deste estudo foram utilizados 48 ratos machos adultos da Linhagem *Wistar*, pesando entre 230 ± 10 g, procedentes do Biotério Central da Universidade Federal de São Carlos.

Durante todo o período experimental, (08 semanas) os animais foram mantidos no biotério do Laboratório de Nutrição e Metabolismo, do Departamento de Educação Física e Motricidade Humana, da Universidade Federal de São Carlos, com temperatura constante ao redor de 23°C ($\pm 2^{\circ} \text{C}$) e ciclo 12 horas claro e 12 horas escuro. Este projeto teve a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de São Carlos.

Os animais, durante todo o período experimental, tiveram livre acesso à água e ao alimento, sendo parte destes submetidos à dieta hipercolesterolêmica. Os ratos foram divididos em grupos, de acordo com o descrito no próximo item.

3.2 - ESQUEMA EXPERIMENTAL

Os animais foram divididos em seis (6) grupos experimentais tratados com diferentes tipos de dieta, a saber:

- c) Dieta padrão e água “*ad libitum*” - (P);
- a) Dieta hipercolesterolêmica + água - (H);

3.2.1 - Grupo Sedentário (P - n = 8 animais e H – n - 8 animais):

Os ratos deste grupo foram mantidos sedentários durante todo o período experimental. Após 08 semanas de tratamento, os animais foram sacrificados em repouso.

Grupos formados:

P: Grupo de animais sedentários alimentados com dieta padrão e água *ad libitum*.

H: Grupo sedentário alimentado com dieta hipercolesterolêmica e água.

3.2.2 - Grupo Treinado Continuamente 5 dias por semana (TP5 - n = 8 animais e TH5 - n = 8 animais):

Estes animais foram exercitados (natação) durante 08 semanas com uma frequência de 05 dias por semana, 1 hora e meia por dia, sendo subdivididos de acordo com o tipo de dieta consumida, a saber:

TP5: Grupo de animais submetidos ao treinamento contínuo 5 dias consecutivos por semana, alimentados com dieta padrão e água *ad libitum*.

TH5: Grupo de animais submetidos ao treinamento contínuo 5 dias consecutivos por semana, alimentados com dieta hipercolesterolêmica e água.

3.2.3 - Grupo Treinamento Continuamente 2 dias por semana (TP2 – n = 8 animais e TH2 – n = 8 animais):

Os animais deste grupo foram exercitados (natação) durante 08 semanas com uma frequência de 2 dias consecutivos por semana, 1 hora e meia por dia, sendo subdivididos de acordo com o tipo de dieta consumida, a saber .

TP2: Grupo de animais submetidos ao treinamento contínuo 2dias consecutivos por semana, alimentados com dieta padrão e água *ad libitum*.

TH2: Grupo de animais submetidos ao treinamento contínuo 2dias consecutivos por semana, alimentados com dieta hipercolesterolêmica + água.

3.3 - COMPOSIÇÃO DA DIETA

3.3.1 - Dieta Padrão.

Para a padronização e a definição da quantidade média ingerida por um grupo de ratos machos adultos, foram acompanhados previamente dois grupos de 8 ratos (8 semanas), mantidos sedentários durante o período anteriormente descrito, e nas mesmas condições experimentais previstas para o presente estudo

Decorrente deste procedimento estabeleceu-se uma oferta média de dieta padrão (*NUVILAB*), contendo 3,78 kcal/g, sendo ofertados 40 g/dia, num total de 151,2 kcal/dia (P, TP5 e TP2).

3.3.2 - Composição e oferta da dieta hipercolesterolêmica

A dieta hipercolesterolêmica foi preparada através da incorporação na dieta padrão de 0,15% (p/p) de colesterol Sigma C 8503, diluído em éter etílico P.A, estabilizado com 10ppm de butil hidroxitolueno-BHT e ácido cólico Sigma[®] C 1254 (0.25%) diluído em metanol anidro absoluto P.A. para garantir a absorção do colesterol, de acordo com ROSSI *et. al.* (2000), sendo consumida a partir do início do período experimental, visando estabelecer um quadro de hipercolesterolemia nos animais (H, TH5 e TH2).

3.4 - PROTOCOLO DE EXERCÍCIO

3.4.1 - Protocolo do Exercício Crônico

Os animais dos grupos treinados foram submetidos ao exercício aeróbio crônico moderado (natação), numa frequência de 05 vezes por semana (TP5 e TH5), ou 2 vezes por semana em dias consecutivos (TP2 e TH2), durante 08 semanas, em tanques individuais (50 cm de altura x 30 cm de diâmetro). A temperatura da água foi mantida entre 32 - 36° C e trocada diariamente.

As sessões de exercício foram realizadas do seguinte modo:

No primeiro dia os ratos nadaram por 30 minutos sem adição de carga, 30 minutos no segundo dia com adição de carga, e 1 hora e meia nos dias subsequentes com sobrecarga adicional de 5% do peso corpóreo atada à cauda, para que o animal não flutuasse e se mantivesse em atividade durante todo o período estipulado para a realização do exercício. Este procedimento foi previamente padronizado por DÂMASO (1996).

3.5 - CONTROLE DE PESO E CONSUMO ALIMENTAR

A medida do peso corpóreo e do consumo alimentar de cada animal foram determinados diariamente durante oito semanas por balança eletrônica da marca *Filizola* com precisão em gramas e anotados em fichas individuais.

O consumo alimentar foi calculado através da diferença de peso entre a ração oferecida e as sobras diárias e para o peso corporal utilizou-se do seguinte cálculo para a obtenção do ganho de peso percentual durante todo o período:

$$\text{Ganho de peso (\%)} = \frac{(\text{peso final} - \text{peso inicial}) \times 100}{\text{peso final}}$$

3.6 - EXPERIMENTOS E COLETA DE AMOSTRAS

Os animais de todos os grupos experimentais foram avaliados ao final de 08 semanas de tratamento. Para tanto, os mesmos foram sacrificados por decapitação em guilhotina 24 após a última sessão de exercício (para os grupos exercitados). Após a decapitação, o sangue foi coletado em tubos heparinizados e centrifugado por 15 minutos a 2500rpm para a obtenção do plasma. Tecidos adiposos brancos retroperitoneal (RET) e epididimal (EPI), o tecido adiposo marrom interescapular (TAM), músculo gastrocnêmio (GAST), o fígado (FIG) foram separados, pesados e estocados em freezer a -20° C para posteriores análises bioquímicas e morfológicas.

4.0 - DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS E MORFOLÓGICAS

4.1 - Medida de área de Células Adiposas (Adipócitos)

Após a separação dos tecidos, aproximadamente 100 mg de tecido adiposo retroperitoneal e epididimal foram removidos de cada depósito de gordura e colocados em solução salina, de forma a lavar o tecido. Em seguida, para a determinação do tamanho das células adiposas os tecidos foram fixados em tampão colidina 0,2 M, contendo 2% de tetróxido de ósmio, em estufa à 37° C, por um período de aproximadamente 48 a 72 horas. As células foram lavadas e suspensas em solução salina morna e imediatamente retiradas e espalhadas em lâminas para posterior leitura/medida das áreas dos adipócitos. Este método foi previamente descrito por HIRSCH & GALLIAN (1968), e padronizado por DÂMASO (1996).

Para a leitura/medida referente às respectivas áreas das células adiposas, foi utilizado um sistema de microscopia ótica, Modelo KS-300, da Carl Zeiss do Brasil. Para a verificação de possíveis modificações na celularidade adiposa de ratos machos, decorrentes das dietas utilizadas ou da realização ou não do exercício crônico moderado, foram medidas aproximadamente 50 áreas de adipócitos de cada tecido adiposo branco (retroperitoneal e epididimal) de cada animal.

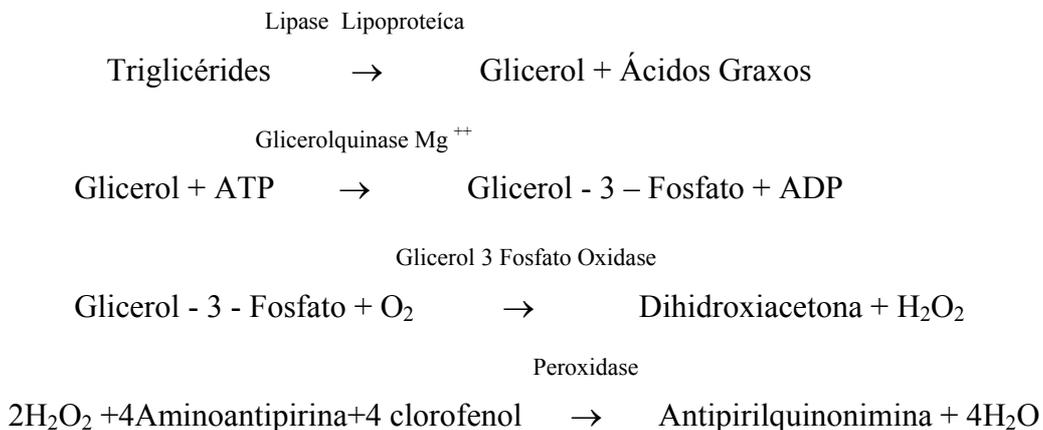
Este procedimento permitiu uma observação constante da quantidade de células medidas, utilizando aproximadamente 400 áreas de adipócitos por subgrupo de animais por tecido. Os valores médios e os respectivos desvios padrão foram expressos em μm^2 .

4.2 - Análises Bioquímicas do Plasma

As análises bioquímicas plasmáticas foram realizadas utilizando-se o método enzimático colorimétrico através do uso de Kits comerciais da marca Labtest Diagnostic S.A.[®] para diagnóstico “*in vitro*” específico para cada dosagem.

Triglicerídeos – TG (GPO-ANA)

Esta metodologia tem como princípio a hidrólise dos triglicerídeos produzindo glicerol e ácidos graxos. O glicerol é fosforilado com ATP na presença de Glicerolquinase formando Glicerol 3 fosfato. Este é oxidado liberando H₂O₂ na presença de 4 Aminoantipirina e 4 Clorofenol, dando lugar à formação da Antipirilquinonimina, com um máximo de absorção em 545 nm, segundo o seguinte esquema de reação:

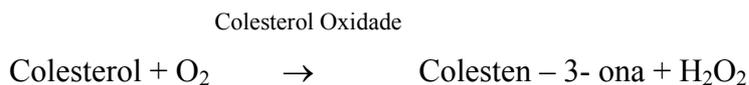
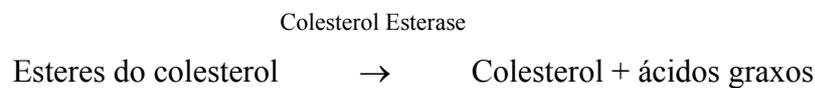


A intensidade da cor vermelha formada é diretamente proporcional à concentração dos triglicérides na amostra. A determinação foi realizada no plasma com EDTA e foram considerados aceitáveis os valores de referência segundo BUCOLO & DAVID (1973) e TRINDER (1997).

Colesterol Total COL (COD – ANA)

Esta metodologia, tem como princípio a oxidação enzimática do colesterol pela Colesterol Oxidase (E.C. 1.1.3.6.) com prévia hidrólise enzimática dos ésteres mediante uma lipase de origem fungal.

A água oxigenada gerada na oxidação, produz a copulação oxidativa do fenol com a 4 Aminofenazona (4-AF), catalisada pela peroxidase (E.C. 1.11.1.7), com formação de uma quinonimina vermelha, segundo o seguinte esquema de reação:



A intensidade da cor vermelha formada é diretamente proporcional à concentração do colesterol na amostra. A determinação foi realizada no plasma heparinizado, para evitar coagulação. Os valores normais de colesterol foram considerados segundo TONKS (1992) e TRINDER (1997).

HDL-c

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) são separadas precipitando-se seletivamente as lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade (LDL e VLDL) mediante o Sulfato de Dextran de P.M. 500.000 em presença de íon de Mg^{++} . No sobrenadante, separado por centrifugação, ficam as HDL e se realiza a determinação do colesterol ligado às mesmas, empregando o sistema enzimático colesterol oxidase/peroxidase com colorimetria segundo TRINDER (1997).

4.3 - Medida da taxa de captação e absorção de ^{14}C -trioleína pelos tecidos

Com a finalidade de estudar se o exercício contínuo 5 ou 2 vezes por semana associado à ingestão de dieta normo ou hipercolesterolêmica pode ou não alterar a capacidade dos tecidos de acumular os lipídios provenientes da dieta, foi quantificada a taxa de captação e absorção em vários tecidos após administração intra-gástrica de lipídios marcados.

Após 4 horas da administração de ^{14}C -trioleína (pico máximo de absorção dos lipídios da dieta), os animais foram sacrificados e determinou-se a porcentagem de ^{14}C -lipídios acumulados nos tecidos adiposos brancos retroperitoneal e epididimal, tecido adiposo marrom, fígado e músculo gastrocnêmio.

Administração de ^{14}C -trioleína e coleta de amostras:

No dia do sacrifício os animais foram anestesiados com éter etílico, sendo em seguida administrada uma solução de ^{14}C -trioleína, por via oral (0,4 g/rato), através de uma cânula de polietileno de 10 cm, conectada a uma seringa. Concomitante a administração de substratos nos animais, alíquotas de 20ul deste foram colocadas em 5ml de líquido de cintilação para contagem da radioatividade administrada.

Quatro horas após a administração de ^{14}C -trioleína, os animais foram então sacrificados por decapitação, os tecidos e o trato-gastrointestinal foram retirados (1 grama), pesados e congelados imediatamente a -20°C para posterior quantificação de ^{14}C -lipídios.

Determinação de ^{14}C -lipídios absorvidos e acumulados nos tecidos:

Para a medida da porcentagem de ^{14}C -lipídios absorvidos o trato gastrointestinal foi homogeneizado em água na proporção 1:1 (peso:volume). Alíquotas do homogenato foram utilizadas para a extração de lipídios.

Para a determinação do acúmulo de ^{14}C -lipídios nos diferentes tecidos estudados, aproximadamente 1g dos respectivos tecidos foram colocados em tubos contendo 3 ml de KOH 30% para saponificação e posterior hidrólise dos triglicerídeos pela adição de etanol absoluto. Os tubos permaneceram em banho Maria por duas horas a 70° para a hidrólise total dos triglicerídeos.

Em seguida os tubos foram resfriados e neles foram acrescentados 2,5 ml de H_2SO_4 6N. Os lipídios totais foram extraídos com éter de petróleo, segundo o método descrito por STANBIE *et. al.* (1976).

O sobrenadante contendo os lipídios totais foi lavado com 3ml de água destilada e transferido para o frasco de cintilação, sendo mantidos em capela até que o solvente estivesse totalmente evaporado. Após esse período, foi adicionado 5 ml de líquido de cintilação, contendo tolueno-antarox (2:1 v/v), PPO 0,01% e POPOP 0,26 %, para a contagem da radioatividade dos ^{14}C -lipídios acumulados nos respectivos tecidos. Os resultados foram expressos como porcentagem de ^{14}C -lipídios absorvidos e acumulados/grama de tecido.

4.4 - Medida da taxa de lipólise

Para a determinação da taxa de lipólise cerca de 100 mg de tecido adiposo em duplicatas foram picotados e colocados em 2ml de Krebs Henseleit previamente aerado (pH 7,4), contendo 2% de albumina bovina e incubados a 37°C por 1 hora.

O término da incubação foi realizado pela adição de 0,3 ml de ácido sulfúrico 2N. O meio de incubação foi então neutralizado e utilizado para a determinação de glicerol.

O glicerol liberado foi determinado por método enzimático de EGGSTEIN & KREUTZ (1966), onde para que 1 mol de NADH fosse oxidado era necessário 1 mol de glicerol. Este método mede a queda de densidade óptica resultante da oxidação de NADH na reação de formação de lactato a partir do glicerol presente no meio de incubação. Dessa

forma, mede-se a diferença do NADH sem GK (glicero-kinase) e após a adição de GK, que corresponde à quantidade de NAD⁺ formado a partir dessa reação. A leitura da absorvância foi realizada a 340 nm. A taxa de lipólise foi expressa em μmol de glicerol liberado por hora por 100 mg de tecido.

4.5 - Medida da taxa de síntese lipídica (lipogênese *in vivo*) nos diferentes tecidos.

A determinação da taxa de lipogênese nos tecidos adiposos brancos epididimal e retroperitoneal, fígado, músculo gastrocnêmio e tecido adiposo marrom interescapular, foi realizada utilizando-se como marcador radioativo a água triciada, como o previamente padronizado por ROBINSON & WILLIAMSON (1978).

Esta técnica bioquímica permite estimar a taxa de síntese lipídica total, através da incorporação de $^3\text{H}_2\text{O}$ nas moléculas de lipídios, independente do tipo de substrato fisiológico (glicose, piruvato, aminoácidos) que estejam sendo utilizados durante o processo de lipogênese. Além disso, a água triciada mantém sua atividade específica constante durante 1 hora, garantindo que seja medida a taxa de lipogênese que ocorre durante este período.

Procedimento:

No dia do experimento foi injetado intraperitonealmente 3 mCi de água triciada nos ratos. Após uma hora, os animais foram decapitados, o sangue foi coletado em tubos heparinizados e os tecidos retirados e pesados. Em seguida, aproximadamente 1 grama de cada tecido foi colocado em tubos contendo 3 ml de KOH 30% para a saponificação e posterior hidrólise dos triglicerídeos pela adição de etanol absoluto, ficando os tecidos em banho-maria, a 70° C por duas horas.

Após este período os tubos foram esfriados e 2,5 ml de ácido sulfúrico 6N foram adicionados para acidificar a mistura. Os lipídios foram então extraídos com éter de petróleo,

pelo método descrito por STANBIE *et. al.* (1976). A taxa de síntese lipídica foi expressa em μmol de água triciada incorporada em lipídios por hora, por grama de tecido.

4.6 - Concentração de Leptina Plasmática

A concentração de leptina no plasma foi determinada através do método de radioimunoensaio, sendo utilizado um Kit da Linco para leptina de rato. O método baseia-se na competição, para a ligação com o anticorpo anti-leptina, entre a leptina com ^{125}I e leptina fria e marcada. Mantendo-se constante a quantidade de hormônio radioativo, a formação do complexo hormônio marcado anticorpo é inversamente proporcional à concentração do complexo leptina fria-anticorpo. Assim após a separação total do hormônio radioativo livre, a radioatividade emitida pela amostra foi medida por meio de um contador de raios gama (MODELO ANSR – ABBOTT). Os valores foram calculados utilizando-se uma curva padrão de leptina de rato e foram expressos em ng/ml.

5 - TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Os dados foram anotados em fichas próprias para cada análise, e posteriormente tratados por procedimentos estatísticos compatíveis com os objetivos propostos. Para isto, foi utilizada a análise de variância “*Anova tree way*” para a comparação dos efeitos específicos das: diferenças entre animais exercitados x sedentários alimentados com a mesma dieta (*); diferenças entre as frequências de exercício (5 x 2 vezes por semana) em animais alimentados com a mesma dieta (+); diferenças entre as dietas utilizadas (Padrão x hipercolesterolêmica) na mesma frequência de exercício (⁰), seguidos do teste de Tukey-Kramer para comparações múltiplas.

6. RESULTADOS

O presente estudo, para melhor adequação didática e devido ao número de grupos experimentais e variáveis avaliadas comparadas entre si em resposta ao exercício, frequências de exercício e na vigência de diferentes dietas, apresenta os resultados em tabelas visando melhor entendimento dos mesmos. Assim, faz-se necessário observar as siglas e as significâncias estatísticas destinadas aos grupos experimentais a seguir:

GRUPOS	SIGLAS
Sedentário Dieta Padrão	P
Sedentário Dieta Hipercolesterolêmica	H
Treinado Contínuo Dieta Padrão (5 vezes por semana)	TP5
Treinado Contínuo Dieta Hipercolesterolêmica (5 vezes por semana)	TH5
Treinado Contínuo Dieta Padrão (2 vezes por semana)	TP2
Treinado Contínuo Dieta Hipercolesterolêmica (2 vezes por semana)	TH2

P x TP5 e TP2; H x TH5 e TH2 = Efeitos do exercício nas diferentes dietas (*)

TP5 x TP2; TH5 x TH2 = Efeitos das diferentes frequências de exercício nas diferentes dietas (†)

P x H; TP5 x TH5; TP2 x TH2 = Efeitos da dieta nos diferentes protocolos de sedentarismo ou exercício (°)

Evolução do peso corporal e consumo alimentar em ratos normo e hipercolesterolêmicos submetidos ao treinamento contínuo crônico (5 e 2 dias consecutivos p/semana).

Na **TABELA 1**, verifica-se que o modelo experimental proposto para o desenvolvimento da hipercolesterolemia em ratos foi efetivo em aumentar o peso corporal dos animais alimentados com este tipo de dieta modificada, comparando-se o grupo Sedentário Hipercolesterolêmico ($H = 94,86 \pm 3,64$ °) ao Sedentário Padrão ($P = 64,06 \pm 4,18$). O consumo alimentar total também aumentou estatisticamente em ratos hipercolesterolêmicos, comparando-se o grupo H ($1404 \pm 33,63$ °) ao grupo Sedentário Padrão ($P = 1108 \pm 55,04$).

Observa-se que o exercício contínuo 5 dias p/semana, tanto para o grupo Padrão quanto para o Hipercolesterolêmico, foi efetivo em diminuir estatisticamente o peso corporal dos animais. Além disso, verifica-se que o exercício realizado duas vezes por semana também foi efetivo na redução do peso corporal dos animais hipercolesterolêmicos, não apresentando alterações na presença de dieta padrão, o que pode sugerir eficácia deste protocolo de exercício na presença de hipercolesterolemia. Em relação ao consumo alimentar, observa-se que não houve diferenças significativas em relação aos grupos sedentários e treinados na vigência da mesma dieta.

Comparando-se os dois tipos de exercícios, apenas verificou-se modificação significativa na evolução do peso corporal dos animais alimentados com dieta padrão treinados 5 dias p/semana, uma vez que, nesta situação específica o exercício 2 dias consecutivos p/semana não resultou em diminuição da evolução do peso corporal dos animais. Quanto à ingestão alimentar, observa-se que em nenhuma das situações analisadas ocorreu alteração significativa entre as diferentes freqüências de exercício.

Ratos alimentados com dieta hipercolesterolêmica e treinados continuamente 5 e 2 dias p/semana, aumentaram a ingestão alimentar estatisticamente em relação aos grupos treinados alimentados com dieta padrão (TH5= $1347 \pm 23,19^{\circ}$ x TP5 = $1127 \pm 34,73$ e TH2= $1252 \pm 31,22^{\circ}$ x TP2 = $1034 \pm 55,70$). Esta diferença também ocorreu em relação ao peso corporal, contudo apenas para o grupo TH5 em relação ao TP5.

TABELA 1 - Ganho de peso corporal (%) e consumo alimentar total (g) em animais submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante o período experimental. Os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão (n = 8).

Grupo/Tecido	Ganho de peso corporal (%)	Consumo Alimentar(g)
P	$64,06 \pm 4,18$	$1108 \pm 55,05$
TP5	$36,58 \pm 2,88^{*+}$	$1127 \pm 34,73$
TP2	$60,98 \pm 3,01$	$1034 \pm 55,70$
H	$94,86 \pm 3,64^{\circ}$	$1405 \pm 33,64^{\circ}$
TH5	$68,35 \pm 3,53^{*\circ}$	$1347 \pm 23,19^{\circ}$
TH2	$72,20 \pm 4,38^{*}$	$1252 \pm 31,22^{\circ}$

* = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários X Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos por semana e alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos do exercício na mesma dieta)

+ = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Treinados Continuamente 5 dias X Treinados por 2 dias consecutivos por semana, alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos das diferentes frequências de exercício na mesma dieta).

$^{\circ}$ = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários Padrão X Sedentário Hipercolesterolêmico; Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos X Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos alimentados com diferentes dietas (Efeitos da dieta nos mesmos protocolos de sedentarismo ou exercício).

Peso relativo (PR) dos tecidos adiposos brancos retroperitoneal (RET), epididimal (EPI), tecido adiposo marrom (TAM), fígado (FIG) e músculo gastrocnêmio (GAST) em ratos normo e hipercolesterolêmicos submetidos ao treinamento contínuo crônico (5 e 2 dias consecutivos p/semana).

Na **TABELA 2**, observa-se que em nenhuma das situações analisadas o peso relativo do fígado se altera em resposta ao treinamento contínuo 5 ou 2 dias consecutivos p/semana, o mesmo ocorrendo quanto ao peso relativo do músculo gastrocnêmio.

Na presença de dieta padrão (TP5^{*}) assim como na dieta hipercolesterolêmica (TH5^{*}), o exercício contínuo realizado 5x por/semana reduziu significativamente o peso relativo dos tecidos adiposos brancos epididimal (EPI) e retroperitoneal (RET) comparando-se aos grupos sedentários na mesma dieta (P e H). Além disso, apesar de não estatisticamente significante, o exercício realizado 2 dias p/semana nas duas dietas (TP2 e TH2), reduziu percentualmente o peso dos tecidos adiposos brancos (RET 10,34%, 27,52% e EPI 4,06%, 24,44%), quando comparados aos grupos sedentários (P e H).

Especificamente em resposta as diferentes dietas, observa-se ainda, redução significativa no peso relativo do EPI, comparando-se os grupos hipercolesterolêmicos aos normais (°).

Na **TABELA 2**, observa-se ainda que tanto o exercício realizado 5 dias como 2 dias consecutivos p/semana foram efetivos em aumentar estatisticamente o peso relativo do TAM, em todas as situações analisadas. Vale ressaltar, no entanto, que a resposta ao exercício neste tecido foi mais acentuada quando os animais realizaram natação 5 dias por semana.

Apesar das duas frequências de treinamento serem eficientes em promover aumento significativo no peso relativo do TAM, no entanto, o grupo TH2 apresentou menor aumento quando comparado ao grupo TH5 (†) e TP2 (°).

TABELA 2 - Peso relativo (PR) dos tecidos, fígado, músculo gastrocnêmio, adiposo branco retroperitoneal, epididimal e adiposo marrom em ratos submetidos ao treinamento contínuo crônico (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante todo o período experimental. Os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão (n = 8).

Tecido/ Grupo	PR FIG (%)	PR GAST (%)	PR- RET (%)	PR-EPI (%)	PR – TAM (%)
P	3,73 \pm 0,07	0,48 \pm 0,01	0,87 \pm 0,06	1,23 \pm 0,05	0,04 \pm 0,01
TP5	3,67 \pm 0,09	0,48 \pm 0,01	0,51 \pm 0,05 *	0,88 \pm 0,03 *	0,12 \pm 0,01 *
TP2	3,83 \pm 0,11	0,49 \pm 0,01	0,78 \pm 0,06	1,18 \pm 0,05	0,11 \pm 0,01 *
H	4,69 \pm 0,08	0,49 \pm 0,01	1,09 \pm 0,17 °	0,90 \pm 0,08 °	0,06 \pm 0,01
TH5	3,92 \pm 0,10	0,49 \pm 0,01	0,64 \pm 0,04 *	0,60 \pm 0,03 *°	0,13 \pm 0,01 *
TH2	3,92 \pm 0,10	0,48 \pm 0,01	0,79 \pm 0,05 *	0,68 \pm 0,03 *°	0,08 \pm 0,01 *+°

* = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários X Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos por semana e alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos do exercício na mesma dieta)

+ = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Treinados Continuamente 5 dias X Treinados por 2 dias consecutivos por semana, alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos das diferentes frequências de exercício na mesma dieta).

° = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários Padrão X Sedentário Hipercolesterolêmico; Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos X Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos alimentados com diferentes dietas (Efeitos da dieta nos mesmos protocolos de sedentarismo ou exercício).

Frações lipídicas (colesterol total, triglicérides e HDL-c) em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana).

Na TABELA 3 observa-se que a dieta hipercolesterolêmica aumentou significativamente a fração colesterol plasmática comparando-se o grupo H ($108,70 \pm 5,22$ °) ao P ($62,17 \pm 3,07$). Em relação aos Triglicérides esse resultado também ocorreu, contudo, percentualmente (aumento de 44,28% comparando-se H e P).

Em resposta as duas freqüências de exercícios contínuos, observa-se na TABELA 3 que houve redução significativa tanto na concentração circulante de colesterol de ratos hipercolesterolêmicos, comparando-se os valores obtidos nos grupos TH5 ($78,00 \pm 3,60^*$) e TH2 ($86,00 \pm 4,43^*$) ao respectivo grupo sedentário H ($108,70 \pm 5,22$), quanto na concentração de triglicérides, comparando-se os valores obtidos nos grupos TH5 ($117,00 \pm 12,40^*$) e TH2 ($105,25 \pm 4,99^*$) ao respectivo grupo sedentário H ($177,83 \pm 15,78$). Esses resultados não foram observados em relação aos grupos alimentados com dieta normo, demonstrando assim melhor eficácia do exercício em situação de hipercolesterolemia tanto aquele realizado 5 dias quanto 2 dias p/semana. Vale ressaltar que especificamente em resposta ao treinamento contínuo 5x p/semana na presença de dieta hipercolesterolêmica (TH5 = $78,00 \pm 3,60$), a colesterolemia dos animais apresentou-se semelhante à observada no grupo SP ($62,17 \pm 3,07$) e no grupo TP5 ($60,62 \pm 3,11$). Esses resultados também foram observados quanto aos triglicérides (TH5 = $117,83 \pm 15,78$), P ($122,67 \pm 15,09$) TP5 ($127,00 \pm 11,97$).

Quanto à fração HDL-c, observa-se que, apesar de não estatisticamente significante, todos os grupos exercitados nas duas dietas, apresentaram aumento médio nos valores dessa fração, variando de 22,5 a 26,2 % em relação aos respectivos grupos sedentários.

TABELA 3 - Frações lipídicas (colesterol total (COL), triglicérides (TG) e Fração HDL colesterol (HDL-c), em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante todo o período experimental. Os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão (n = 8).

G/Tecido	COL (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-c (mg/dl)
P	62,17 \pm 3,07	122,67 \pm 15,09	18,67 \pm 1,76
TP5	60,62 \pm 3,11	127,00 \pm 11,97	22,87 \pm 1,27
TP2	66,12 \pm 1,75	145,83 \pm 4,70	23,57 \pm 1,17
H	108,70 \pm 5,22 ^o	177,83 \pm 15,78 ^o	20,00 \pm 1,26
TH5	78,00 \pm 3,60 [*]	117,00 \pm 12,40 [*]	24,85 \pm 1,84
TH2	86,00 \pm 4,43 ^{*o}	105,25 \pm 4,99 ^{*o}	24,42 \pm 1,28

* = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários X Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos por semana e alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos do exercício na mesma dieta)

+ = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Treinados Continuamente 5 dias X Treinados por 2 dias consecutivos por semana, alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos das diferentes frequências de exercício na mesma dieta).

^o = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários Padrão X Sedentário Hipercolesterolêmico; Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos X Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos alimentados com diferentes dietas (Efeitos da dieta nos mesmos protocolos de sedentarismo ou exercício).

Área (A) dos adipócitos dos tecidos adiposos brancos Retroperitoneal (RET) e Epididimal (EPI), em ratos submetidos ao treinamento contínuo crônico (5 e 2 dias consecutivos p/semana).

Em resposta a ingestão de dieta hipercolesterolêmica observa-se aumento significativo na área de adipócitos do RET quando se compara os grupos padrões (P x H ^o), o mesmo não acontecendo em relação ao EPI.

Em resposta ao treinamento contínuo 5x p/semana observou-se redução significativa na área dos adipócitos dos tecidos RET e EPI nas duas dietas (*). Nota-se ainda que o TH5 resultou em redução significativa na área dos adipócitos do RET, comparando-se ao grupo TP5 (^o) o mesmo não sendo observado para o tecido EPI.

Pode ser observado na **TABELA 4** que o TP2 não apresentou diferença significativa quando comparado ao grupo padrão respectivo (P), contudo, por permanecer em valores próximos do grupo P observou-se diferença estatística quanto ao grupo TP5 ([†]).

Adaptações diferentes e um tanto quanto interessantes foram observadas no grupo TH2 que apresentou redução significativa quando comparado ao grupo H (*), e ao seu respectivo grupo TP2 (^o) mostrando assim melhor resposta ao exercício realizado 2x p/semana quando em situação hipercolesterolêmica.

De modo geral, considerando as variações nas composições dietéticas dos animais, observa-se redução significativa decorrente do treinamento contínuo 5x e 2 x p/semana, nas áreas dos adipócitos, tanto no RET quanto no EPI. No entanto, vale mencionar que os efeitos do treinamento contínuo 5x p/semana são mais acentuados em relação aqueles observados nos animais treinados apenas duas vezes por semana ([†]) (**TABELA 4**).

TABELA 4 - Medida da área (A) dos adipócitos (μm), dos tecidos adiposos brancos Retroperitoneal (RET) e Epididimal (EPI), em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante o período experimental. Os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão (n = 6 e número de áreas e diâmetros = 300 em cada grupo).

G/Tecido	RET (A) μm	EPI (A) μm
P	14619 \pm 591,47	14809 \pm 626,37
TP5	12115 \pm 534,62 *	8413.9 \pm 267,49 *
TP2	14768 \pm 678,49 +	16594 \pm 766,18 *+
H	17058 \pm 565,45 °	13059 \pm 385,89
TH5	9243.6 \pm 291,99 *°	8121.5 \pm 218,36 *
TH2	11830 \pm 414,32 *+°	11065 \pm 334,52 *+°

* = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários X Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos por semana e alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos do exercício na mesma dieta)

+ = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Treinados Continuamente 5 dias X Treinados por 2 dias consecutivos por semana, alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos das diferentes freqüências de exercício na mesma dieta).

° = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários Padrão X Sedentário Hipercolesterolêmico; Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos X Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos alimentados com diferentes dietas (Efeitos da dieta nos mesmos protocolos de sedentarismo ou exercício).

Medida da taxa de síntese lipídica *in vivo* em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana) durante o período experimental.

Na **TABELA 5**, verifica-se que os valores de taxa de síntese lipídica estão aumentados tanto nos grupos sedentários quanto nos treinados tratados com dieta hipercolesterolêmica quando comparados aos grupos tratados com dieta normal. Esses dados podem ser especificamente observados nos tecidos TAM, GAST e FIG os quais tiveram aumentos estatísticos (°).

Por outro lado, decorrente dos treinamentos contínuos houve reduções significativas na taxa de síntese lipídica no RET em ratos alimentados com dieta padrão (TP5: $0,47 \pm 0,03^*$ e TP2: $0,17 \pm 0,02^*$ vs P: $1,34 \pm 0,29$). Além disso, observou-se redução percentual na taxa de síntese lipídica deste tecido em ratos hipercolesterolêmicos treinados comparados aos sedentários (34,9% para ambos TH5 e TH2).

Ambas as freqüências de treinamentos também foram estatisticamente efetivas em reduzir no EPI a taxa de síntese lipídica dos ratos hipercolesterolêmicos (TH5: $0,68 \pm 0,06^*$ e TH2: $0,59 \pm 0,07^*$ vs H: $1,30 \pm 0,20$). Em ratos treinados com dieta normo, esse mesmo tecido apresentou redução percentual da lipogênese em relação ao respectivo grupo sedentário (TP5: 45,7% e TP2: 44,1%).

Na **TABELA 5**, observa-se ainda que a taxa de lipogênese praticamente não se alterou em resposta aos treinamentos nos tecidos TAM, GAST, e FIG. Contudo, ao contrário dos outros tecidos o TAM apresentou, na maioria dos casos, aumentos percentuais na lipogênese dos grupos treinados em relação aos sedentários em ambas dietas.

TABELA 5 - Medida da taxa de síntese lipídica *in vivo* em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante o período experimental. Os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão (n=8), (unidade de medida = gramas por 100 gramas de tecido).

G/Tecido	RET	EPI	TAM	GAST	FIG
P	1,34 \pm 0,29	0,59 \pm 0,11	0,99 \pm 0,22	0,11 \pm 0,01	0,50 \pm 0,10
TP5	0,47 \pm 0,03 *	0,32 \pm 0,04	1,74 \pm 0,39	0,10 \pm 0,01	1,36 \pm 0,24
TP2	0,17 \pm 0,02 *	0,33 \pm 0,04	2,32 \pm 0,23 *	0,11 \pm 0,01	0,81 \pm 0,01
H	1,26 \pm 0,11	1,30 \pm 0,20 °	6,54 \pm 0,48 °	0,83 \pm 0,08 °	2,94 \pm 0,37 °
TH5	0,82 \pm 0,10	0,68 \pm 0,06 *	7,12 \pm 0,60 °	0,83 \pm 0,15 °	2,47 \pm 0,63
TH2	0,82 \pm 0,18 °	0,59 \pm 0,07 *	8,64 \pm 0,90 °	0,98 \pm 0,09 °	2,41 \pm 0,74 °

* = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários X Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos por semana e alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos do exercício na mesma dieta)

+ = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Treinados Continuamente 5 dias X Treinados por 2 dias consecutivos por semana, alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos das diferentes frequências de exercício na mesma dieta).

° = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários Padrão X Sedentário Hipercolesterolêmico; Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos X Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos alimentados com diferentes dietas (Efeitos da dieta nos mesmos protocolos de sedentarismo ou exercício).

Medida da taxa de lipólise *in vitro* em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante o período experimental.

Na **TABELA 6**, observa-se que a taxa de lipólise dos tecidos adiposos brancos RET e EPI aumentou percentualmente (variando entre 5,4% a 25,6%) em todos os grupos treinados, tanto 5 dias como 2 dias consecutivos p/semana, quando comparados aos respectivos grupos sedentários em ambas as dietas. Alterações significativas não foram encontradas em relação aos efeitos do exercício ou da dieta, com exceção ao grupo TP2 (*).

TABELA 6 - Medida da taxa de lipólise *in vitro* em ratos submetidos ao treinamento crônico (5 e 2 dias consecutivos p/semana), durante todo o período experimental. Os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão (n=8), (unidade de medida = μ mol de glicerol liberado por hora por 100 mg de tecido).

Grupo/ Tecido	P	TP5	TP2	H	TH5	TH2
RET	0,34 \pm 0,02	0,39 \pm 0,01	0,49 \pm 0,02 *	0,37 \pm 0,02	0,45 \pm 0,04	0,39 \pm 0,03
EPI	0,36 \pm 0,01	0,39 \pm 0,01	0,40 \pm 0,02	0,39 \pm 0,02	0,45 \pm 0,05	0,49 \pm 0,04

* = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários X Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos por semana e alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos do exercício na mesma dieta)

Porcentagem de acúmulo de ^{14}C -lipídios, 4 horas após a administração intragástrica de ^{14}C -trioleína, em diferentes tecidos de ratos treinados crônica e continuamente (5 e 2 dias consecutivos p/semana) durante o período experimental.

Na **TABELA 7**, observa-se que a porcentagem de acúmulo de lipídios da dieta nos tecidos analisados não se alterou estatisticamente em decorrência da dieta ou do exercício, exceto para TAM e EPI (TH2*). Por outro lado, essa variável apresentou, em todos os tecidos, aumento percentual para os grupos treinados quando comparados aos sedentários, principalmente na vigência da dieta hipercolesterolêmica.

Especificamente em relação ao TAM, verifica-se ainda que em decorrência das duas frequências de treinamento nas diferentes dietas, observou-se aumento significativo na porcentagem de lipídios acumulados, comparando-se aos respectivos grupos sedentários (*).

TABELA 7 - Porcentagem de acúmulo de ^{14}C -lipídios, 4 horas após a administração intra-gástrica de ^{14}C -trioleína, em diferentes tecidos de ratos treinados crônica e continuamente (5 e 2 dias consecutivos p/semana). Os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão (n=8) (unidade de medida = porcentagem de ^{14}C -lipídios absorvidos e acumulados/grama de tecido).

G/Tecido	RET	EPI	TAM	GAST	FIG
P	0,84 \pm 0,07	0,89 \pm 0,14	1,27 \pm 0,12	0,22 \pm 0,01	0,66 \pm 0,08
TP5	1,40 \pm 0,08	1,10 \pm 0,09	4,58 \pm 0,21 *	0,27 \pm 0,03	0,83 \pm 0,09
TP2	0,90 \pm 0,05	0,92 \pm 0,05	3,99 \pm 0,35 *	0,20 \pm 0,01	0,73 \pm 0,04
H	1,00 \pm 0,13	0,69 \pm 0,09	1,30 \pm 0,05	0,19 \pm 0,01	0,74 \pm 0,06
TH5	1,31 \pm 0,09	1,19 \pm 0,06	4,17 \pm 0,35 *	0,24 \pm 0,02	0,75 \pm 0,05
TH2	1,22 \pm 0,12	1,31 \pm 0,12 *	3,27 \pm 0,31 *	0,23 \pm 0,02	0,93 \pm 0,08

* = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários X Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos por semana e alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos do exercício na mesma dieta)

+ = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Treinados Continuamente 5 dias X Treinados por 2 dias consecutivos por semana, alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos das diferentes freqüências de exercício na mesma dieta).

° = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários Padrão X Sedentário Hipercolesterolêmico; Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos X Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos alimentados com diferentes dietas (Efeitos da dieta nos mesmos protocolos de sedentarismo ou exercício).

Concentração de Leptina plasmática em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana) durante o período experimental.

Na **TABELA 8** observa-se que os resultados para a concentração plasmática de Leptina, apesar de não estatisticamente significantes (exceto para TP5*), apresentaram diminuições de valores quando comparados os grupos treinados aos respectivos sedentários. Essa diminuição foi mais acentuada para os grupos treinados 5 dias p/semana (TH5 = 30,21% de diminuição comparado ao H), contudo, os grupos treinados 2 dias p/semana também obtiveram reduções consideráveis quando comparados aos respectivos grupos sedentários (TP2 = 25% e TH2 = 10,63%).

TABELA 8 - Concentração de Leptina plasmática em ratos submetidos ao treinamento crônico contínuo (5 e 2 dias consecutivos p/semana) durante todo o período experimental. Os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão (n = 8) (unidade de medida = ng/ml).

Grupo	Leptina
P	3,12 \pm 0,42
TP5	1,87 \pm 0,23 *
TP2	2,34 \pm 0,19
H	2,35 \pm 0,70
TH5	1,64 \pm 0,28
TH2	2,10 \pm 0,19

* = $p \leq 0.05$ comparando-se os Grupos Sedentários X Grupos Treinados Continuamente 5 ou 2 dias consecutivos por semana e alimentados com o mesmo tipo de dieta (Efeitos do exercício na mesma dieta)

7. DISCUSSÃO

O binômio nutrição e exercício, representa um importante papel na etiologia das hipolipidemias e/ou hiperlipidemias, aterosclerose, e desordens metabólicas. Neste estudo, demonstrou-se que os ratos alimentados com dieta rica em colesterol aumentam significativamente a ingestão de alimentos quando comparados ao grupo de ratos alimentados com dieta normal (^o). No entanto, não houveram diferenças significativas na ingestão de alimentar quando comparados os grupos treinados com sedentários e em relação as diferentes freqüências de exercício (TABELA1). Esses dados sugerem que a dieta usada neste estudo, rica em colesterol e acido cólico, pode ter maiores propriedades de incentivo ao alimento do que a dieta normal padrão.

TITCHENAL (1988), relatou que as variações na ingestão alimentar decorrentes do exercício dependem do tipo, intensidade e duração da atividade e do nível de participação voluntária do animal. Tais variações não apresentavam diferenças entre os grupos aqui estudados conduzindo à sugestão de aumento na ingestão alimentar fatalmente devido a uma maior palatabilidade da dieta e/ou aceitação da mesma.

Vários estudos têm mostrado que o aumento da ingestão de gorduras e colesterol tem estreita relação com hábitos sociais e culturais, além do estilo de vida. Sabe-se também que existe forte relação com este tipo de dieta e maior saciedade, no entanto associada a uma maior palatabilidade, a qual pode resultar em um grande aumento da ingestão alimentar. Este aumento na ingestão alimentar pode conseqüentemente levar a gênese de obesidade e até dislipidemias (DESCHAIES *et al.* 1983; CESARIO, 1999; LEVIN & DUNN-MEYNELL, 2002).

No entanto, pouco tem tratado a literatura sobre o aumento da ingestão alimentar ocasionado pela ingestão de dietas hipercolesterolêmicas, além disso, os resultados ainda

parecem ser inconsistentes. SHIBATA *et al* (2001) administrando dieta composta por 5 g/kg de colesterol e 2,5 g/kg colato de sódio não observou diferenças no padrão de ingestão alimentar de ratos adultos. Por outro lado, MANZONNI *et al*, (2003) relataram aumento significativo da ingestão alimentar de ratos tratados com dieta hipercolesterolêmica (1% Colesterol e 0,25% ácido cítrico) quando comparados ao grupo padrão, resultados similares aos encontrados neste estudo.

A TABELA1 demonstra assim que a dieta hipercolesterolêmica pôde significativamente (H e TH5^o) ou relativamente (TH2) aumentar o ganho de peso corporal, certamente pelo aumento na ingestão calórica. Contudo, o exercício realizado 5 dias p/semana foi significativamente efetivo em diminuir o ganho de peso tanto para o grupo alimentado com dieta normal quanto para dieta hipercolesterolêmica. Resultados similares tiveram os ratos exercitados 2 dias p/semana, mas somente para o grupo hipercolesterolêmico, sugerindo maior eficácia deste protocolo (2 dias consecutivos p/semana) em situação hipercolesterolêmica do que em situação de normalidade.

Esses dados apresentam maior relevância quando analisamos os resultados do obtidos pelo “Framingham Heart Study”, realizado durante um período de 26 anos, que mostra que o peso corporal é considerado o terceiro maior fator de risco para doenças cardiovasculares em homens, sendo que, um estudo recente já aponta tal fator de risco como o segundo maior (RASHID *et al*, 2003). Pesquisas atuais têm demonstrado que o ganho de peso e obesidade pode diminuir a expectativa de vida em até 7 anos, o que seria comparado a diminuição da expectativa de vida por doenças cardíacas e câncer juntos. Além disso, um aumento de 10% no peso corporal pode estar associado a um aumento de 13% para doenças cardiovasculares entre homens, enquanto que 1 kg de diminuição no peso corporal pode promover aumento na expectativa de vida de 3 a 4 meses (LEAN *et al*, 1990; FERRANNINI *et al*, 1996; MIZUNO *et al* (2004).

Em relação às diferentes frequências de exercício, apenas verificou-se modificação no ganho de peso corporal em ratos alimentados com dieta padrão e treinados 5 dias p/semana ([†]), sendo que nessa situação específica os ratos alimentados com a mesma dieta e treinados 2 dias p/semana não apresentaram diminuição do ganho de peso corporal.

Nossos resultados de ingestão alimentar e ganho de peso corporal são muito similares aos encontrados por DESCHAIES *et al.* (1983) que mostraram que ratos exercitados ingeriam a mesma quantidade calórica quando comparados aos seus respectivos grupos sedentários, enquanto que animais alimentados com dietas palatáveis consumiam significativas maiores quantidades calóricas do que os grupos alimentados com dieta padrão (MANZONNI *et al.*, 2003). Assim, é razoável propor que os animais sedentários alimentados com dieta hipercolesterolêmica tiveram maiores ganhos de peso corporal do que ratos alimentados com dieta padrão, enquanto que o exercício preveniu o aumento do ganho de peso.

Esses resultados sugerem que a dieta hipercolesterolêmica é um fator relevante na ingestão alimentar e ganho de peso corporal de ratos quando comparados aos grupos padrões e que o exercício realizado tanto 5 como 2 dias consecutivos por semana pode prevenir principalmente o ganho de peso corporal.

Vários estudos em animais e seres humanos têm demonstrado as alterações que a dieta rica em colesterol pode acarretar: aumento do COL, TG, e alterações no padrão lipoprotéico, mecanismos os quais ainda estão sob estudo (HOZUMI, *et al.*, 1995; ZULET *et al.*, 1999; JAYASOORIYA *et al.* 2000; NAVEH *et al.*, 2002; MANZONNI *et al.*, 2003; YANG *et al.*, 2004). Neste estudo, demonstrou-se que a dieta colesterolêmica (incorporação de 1% de colesterol e 0,25% de ácido cólico na ração) foi eficaz em aumentar significativamente as concentrações de COL e TG plasmáticos quando comparados os grupos H aos P (^o), mas nenhuma diferença significativa foi encontrada para a fração HDL-c.

A “homeostase” do colesterol no organismo é regulada pela inter-relação entre a absorção, síntese, armazenamento e excreção do colesterol. Quando esta homeostasia sofre interferências, como por exemplo pela ingestão excessiva de colesterol da dieta, as respostas a estas vias metabólicas do colesterol sofrem alterações que serão modificáveis de acordo com a espécie em questão mas que acarretarão modificações na concentração de colesterol plasmáticos (LIN & CONNOR, 1980; GIANNINI, 1998; GUYTON & HALL, 2002).

Em coelhos, por exemplo, esta dieta resulta em extraordinária hipercolesterolemia. Em seres humanos, a concentração de colesterol plasmático pode aumentar moderadamente através da adição de colesterol extra a uma dieta normal. Em ratos, por outro lado, mecanismos de controle previnem um distúrbio na homeostasia pela redução da síntese de colesterol endógeno e pelo aumento da conversão do colesterol em ácidos biliares, levando apenas a um pequeno aumento da concentração de colesterol após grande ingestão do mesmo na dieta (LIN & CONNOR, 1980). No entanto, CHIANG *et al.* (1998) mostraram que uma dieta colesterolêmica (0,5% de suplementação de colesterol) não apresentou efeito sobre o colesterol total plasmático em ratos alimentados com uma dieta sem adição de ácido cólico. Por outro lado, a adição de ácido cólico na dieta resultou em aumento na concentração de colesterol total plasmático, acarretando outras desordens metabólicas e dislipidemias. Em outras palavras, o uso do ácido cólico para induzir hipercolesterolemia em ratos, através de uma dieta rica em colesterol, é essencial visto que este favorece a absorção de colesterol, resultado que foi claramente observado neste estudo pelo aumento das concentrações de colesterol plasmático no grupo H (°) comparado ao grupo P.

O ácido cólico tem fundamental importância no processo de digestão. Conjugado com outras substâncias forma sais biliares que atuam no processo de digestão e absorção das gorduras. Até 80% do colesterol é convertido em ácido cólico (GUYTON & HALL, 2002), assim torna-se razoável sugerir que a adição de ácido cólico na dieta não só favoreceu o

aumento do colesterol plasmático como também a eficiência no processo de digestão e absorção da gordura da dieta.

Além disso, o aumento significativo na concentração de TG plasmáticos, observado neste estudo pelo grupo H (°) em comparação com o grupo P, não pode ser essencialmente atribuído ao aumento do colesterol resultando em subsequente síntese aumentada de TG, mas também provavelmente em consequência do aumento na ingestão alimentar. No entanto, cabe aqui ressaltar que também o excesso de colesterol da dieta pode causar aumento de TG e gorduras através da conversão bioquímica do mesmo em Acetil-CoA formando Malonil CoA até a síntese de ácidos graxos, sem os quais não há a formação de TGs.

IIZUKA *et al* (2001), observando os efeitos do selênio sobre as concentrações plasmáticas e hepáticas de lipoproteínas em ratos alimentados com dieta hipercolesterolêmica (1% colesterol e 0,5% de ácido cólico) observaram aumento do colesterol total assim como de triglicérides. Por outro lado, estudando as fontes de ácidos graxos livres (FFA) e as vias metabólicas contribuindo para o acúmulo de gorduras neutras, LIU *et al.* (1995) demonstraram que o excesso de TG acumulado no fígado de ratos poderia ser devido à ingestão de dieta rica em colesterol (1% colesterol na dieta durante 4 semanas). Como resultado, esses autores observaram síntese aumentada assim como diminuição na oxidação de TG. Para entender a demanda de ácidos graxos livres nesta situação os mesmos autores observaram ainda lipogênese aumentada e diminuição da beta oxidação e lipólise.

A prática de exercício tem sido amplamente recomendada como um meio efetivo e não farmacológico de controlar ou reduzir a incidência de doenças cardiovasculares (CHD) e a mortalidade decorrente destas, assim como alta pressão arterial e melhora na resistência à ação da Insulina. Além disso, o exercício pode promover modificações favoráveis na concentração de lipídios plasmáticos e lipoproteínas. A grande maioria dos estudos epidemiológicos tem citado a influência da atividade física em diminuir o desenvolvimento de

dislipidemias e doenças cardiovasculares, a principal causa de morte em países ocidentais (ENSIGN *et al.*, 2002).

Neste estudo, ambas frequências de treinamento contínuo crônico moderado (5 e 2 dias p/semana), mostraram diminuição estatística nas concentrações de COL e TG em ratos alimentados com a dieta hipercolesterolêmica mas não em ratos alimentados com dieta normal, sugerindo melhor eficácia deste protocolo de exercício em situação hipercolesterolêmica. Esses dados adquirem maior relevância se considerarmos que a diminuição de 1% de colesterol plasmático pode diminuir até 2% o índice de mortalidade por doenças cardíacas (BLACKBURN & KANDERS, 1994). Além disso, em ratos hipercolesterolêmicos, ambas as frequências de exercício (5 e 2 dias consecutivos p/semana) foram capazes de diminuir as concentrações de COL e TG à índices próximos dos valores observados no grupo padrão (P).

Tais resultados tornam-se ainda mais interessantes quando citamos as orientações sugeridas após a Terceira Conferência Nacional Americana no Combate e Educação a Hipercolesterolemia onde se preconizou que, o exercício é um dos principais fatores para a diminuição e controle da hipercolesterolemia e níveis altos de triglicérides plasmáticos seguido e/ou associado pela dieta e terapia farmacológica (KUHAR, 2002; McKENNEY, 2002).

Não foram observadas diferenças estatísticas em relação à fração HDL-c comparando-se os diferentes tipos de dieta e frequências de exercício, apesar disso e embora não estatisticamente significativa todos os grupos treinados apresentaram um aumento desta fração variando de entre 18,09 a 20,78% comparado aos respectivos grupos sedentários, em ambas as dietas. Esses resultados apresentam grande relevância considerando a existência do consenso de que o aumento na fração HDL-c é um dos principais fatores para a melhora do perfil lipídico. Outros estudos têm demonstrado que apesar de não haverem alterações

significantes na fração HDL-c entre ratos alimentados com dietas hipercolesterolêmicas ou normais, o exercício pode aumentar essa fração (CHIANG *et al.*, 1998; ASHA *et al.*, 2003; MANZONNI *et al.*, 2003).

Em relação ao exercício, HALLE *et al.* (1997) ressaltaram que o exercício aeróbio tem relevante influência nas alterações positivas na concentração e composição das sub-frações lipoprotéicas, enfatizando assim o tratamento e redução do risco de hipercolesterolemia através do exercício.

Os resultados deste estudo são bastante similares a outros estudos encontrados na literatura. YAN *et al.* (1997) demonstraram que ratos sedentários alimentados com dieta rica em colesterol apresentaram maior concentração de colesterol plasmático quando comparados aos respectivos grupos controle de dieta padrão, e que quando esses mesmos ratos alimentados com dieta colesterolêmica realizavam exercício contínuo, estes apresentavam menores concentrações de colesterol plasmático e maiores concentrações na fração HDL-c quando comparados aos ratos hipercolesterolêmicos sedentários. HALLE *et al.* (1997) relataram que indivíduos hipercolesterolêmicos treinados tiveram significativamente menores concentrações de TG plasmáticos e maiores concentrações da fração de HDL2 do que indivíduos hipercolesterolêmicos sedentários. ENSIGN *et al.* (2002) demonstraram significativa diminuição na concentração de TG plasmáticos, ácidos graxos livres e maiores concentrações da fração HDL-c em porcos da índia treinados (7semanas de treino, 5 dias p/semana, 30-40 min. p/sessão) comparados ao grupo sedentário.

Os estudos anteriormente citados, assim como este, revelam significativa influência do exercício contínuo moderado sobre a composição e concentração de lipídios e lipoproteínas, deixando implícito que este tipo e frequência de exercício pode aumentar a fração HDL-c, e a utilização e degradação de TG e COL, aumentando a captação de LDL e diminuindo as concentrações lipídicas plasmáticas, conseqüentemente ressaltando o papel do exercício no

tratamento e redução de riscos para a hipercolesterolemia e obesidade (BROOKS & MERCIER, 1994; GILL *et. al*, 1998; VASANKARI *et al.*, 1998). Por outro lado, não foram encontrados trabalhos que mencionassem os efeitos do exercício realizado 2 dias contínuos p/semana nessas condições.

Ainda sobre o exercício contínuo moderado, sabe-se que este também contribui para uma melhor manutenção no peso dos tecidos. Este estudo demonstrou que mesmo em situação normal ou hipercolesterolêmica, ambas frequências de exercício foram significativamente efetivas em diminuir o peso relativo dos tecidos EPI e RET, quando comparados aos respectivos grupos sedentários. Tal alteração, no entanto não ocorreu apenas para o grupo TP2, o qual obteve redução percentual de 10,34% e 4,06% para RET e EPI respectivamente quando comparados ao grupo controle (P).

Mais uma vez, esses resultados sugerem que a frequência de exercício 2 dias p/semana pode ser mais efetiva no controle do acúmulo adiposo em situação hipercolesterolêmica do que em situação normal. Além disso, outros estudos têm mostrado resultados similares em relação à realização do exercício 5 dias p/semana (WILCOX, 1982; HONGU & SACHAN, 2000; ESTADELLA *et. al*, 2004) mas não para o exercício realizado 2 dias consecutivos p/semana, o que assume relevante importância visto que a perda de massa adiposa após um período de treinamento é considerado como forte componente para a diminuição do risco para doenças cardiovasculares em homens adultos (PASMAN *et al.*, 1999).

Sabe-se que dietas hipercolesterolêmicas ou dietas ricas em gordura podem promover síntese aumentada e acúmulo lipídico o qual pode ser minimizado ou controlado pela prática do exercício moderado regular que causa a elevação da taxa metabólica basal, oxidação e degradação lipídica acarretando assim menor taxa de lipogênese (WOODY *et al.*, 1998; VASANKARI *et al.*, 1998)

Especificamente como resultado da administração de diferentes dietas, este estudo demonstrou que para o grupo H, o peso relativo do EPI foi menor em relação ao grupo P. Este resultado não era esperado visto que se imaginava que a dieta hipercolesterolêmica poderia, mesmo que indiretamente, aumentar a síntese e acúmulo de gordura, como demonstrado pelo tecido RET. No entanto, estudando os efeitos de uma dieta glico-colesterolêmica (0,2% colesterol e 20% glicose) associada ao exercício (1h de natação diária), SIMKO & KELLEY (1979), assim como neste estudo, demonstraram que este tipo de dieta (glico-colesterolêmica) diminuía o peso de gordura epididimal em ratos sedentários e que o exercício promovia estereificação do colesterol e transporte dos tecidos periféricos para o fígado, um efeito que não era restrito somente a dietas colesterolêmicas mas também para dietas hipercolesterolêmicas / hiperglicídicas.

Ambas as frequências de exercício foram eficientes em aumentar estatisticamente o peso relativo do TAM. No entanto, essas mudanças foram mais pronunciadas nos grupos exercitados 5 dias do que nos grupos exercitados 2 dias p/semana.

O tecido adiposo marrom, altamente vascularizado e rico em mitocôndrias e citocromos, é conhecido como sendo um tecido essencial no processo termogênico de mamíferos devido a existência de um tipo de proteína desacopladora (UCP) que quando ativada pode gerar calor, também chamada de termoginina. Atualmente, sabe-se que existe mais do que um tipo de UCP e que a presença destas (UCP2 e UCP3) não se limita somente ao TAM, aumentando a possibilidades destas proteínas estarem relacionada à gênese e etiologia da obesidade (NEDERGAARD & CANNON, 2003; CANNON & NEDERGAARD 2004).

Por outro lado, vários estudos têm questionado a hipótese de que o exercício por si só não seria um estímulo suficiente para causar a ativação dessas proteínas e conseqüentemente alterações neste tecido, contudo, existe um consenso geral de que mudanças no TAM estariam

ocorrendo se durante a realização da atividade física ocorresse a necessidade da manutenção da temperatura corporal por termogênese, como é o caso da natação principalmente em roedores (DÂMASO, 1996; BOSS *et al*, 1998, CHAPPELL & HAMMOND, 2004). Assim, os resultados obtidos neste estudo corroboram com outros estudos como os resultados encontrados por UENO *et. al.* (1997) e ESTADELLA *et al*, (2004), que demonstraram que o treinamento de natação (1 a 1:30h/dia, 5dias p/semana, durante 6-8 semanas) aumentou significativamente o peso do TAM e o conteúdo de proteínas neste, indicando hipertrofia em ratos normais e obesos.

O peso relativo do fígado e músculo gastrocnêmio não se alterou significativamente em nenhuma das situações em resposta às frequências de exercícios e às dietas. Em relação ao GAST, isto pode ter ocorrido pois a dieta hipercolesterolêmica parece não aumentar a síntese de proteína. Além disso, com o uso da medida do peso relativo, o aumento do peso muscular total foi compensado pelo aumento do peso corporal. Resultados similares obtiveram TULP & JONES (1987) que, estudando os efeitos do gasto energético aumentado sobre o ganho de peso e adiposidade em ratos, demonstraram que o exercício, mesmo realizado mais que 2hs/dia, não resultou em nenhum efeito sobre o peso de tecido muscular em ratos normais ou obesos.

No entanto, analisando os dados sobre as alterações no peso relativo do fígado, é válido citar que ambas as frequências de exercício diminuíram percentualmente o peso relativo do fígado (16,41%) nos grupos hipercolesterolêmicos treinados comparados ao grupo controle sedentário (H) o qual demonstrou um aumento de 20,46% em relação ao grupo sedentário normal (P). Esses resultados não foram significativos mas mostram-se importantes uma vez que o exercício em ambas as frequências foi capaz de atenuar o aumento do peso relativo do fígado de ratos hipercolesterolêmicos mantendo-os próximos aos valores obtidos pelos grupos treinados ingerindo dieta padrão. Essa tendência parece existir em relação ao

metabolismo lipídico uma vez que o fígado é o principal órgão que sintetiza, estoca, e libera lipoproteínas e lipídios para o corpo. Outros estudos observaram mudanças similares no peso relativo do fígado onde este se apresentava maior em ratos alimentados com dietas hipercolesterolêmicas quando comparados aos respectivos controles (ZULET *et al.*, 1999; NAVEH *et al.*, 2002).

A estrutura, composição e configuração lipídica, em adição ao consumo excessivo de gordura e/ou colesterol, afeta o perfil lipídico plasmático, bem como a deposição de gordura tecidual e a expressão genética de lipoproteínas e seus receptores (HOZUMI *et al.*, 1995). Sabe-se que uma dieta hipercolesterolêmica pode causar alterações no metabolismo lipídico e que estas mudanças podem desenvolver dislipidemias e o conseqüente aumento na síntese, estocagem e acúmulo de lipídeos nos adipócitos. Estudando a regulação da síntese e estocagem do colesterol em células adiposas, KOVANEN *et al.* (1975) demonstraram que ratos alimentados com dieta rica em colesterol apresentaram aumento significativo de colesterol plasmático e no fígado e que, desse modo, a taxa de síntese de colesterol em células adiposas mostrava-se aumentada em correlação muito próxima ao tamanho dos adipócitos. Por outro lado, um aumento na fração de TG e, conseqüentemente o armazenamento destes nas células de gordura, também aumenta em correlação próxima o tamanho dos adipócitos. Essa teoria é corroborada pelo estudo de PORTILLO *et al.* (1999) que demonstraram que tanto dietas hipercalóricas (ricas em lipídeos) como hipercolesterolêmicas provocam o aumento do tecido adiposo.

Este estudo demonstrou que a dieta hipercolesterolêmica aumentou significativamente a área dos adipócitos do tecido RET em ratos sedentários quando comparados ao respectivo grupo padrão (H x P⁰), no entanto, esta alteração não foi observada em relação ao tecido EPI. Embora este não tenha sido um resultado esperado, parece estar de acordo com o resultado obtido em relação ao peso relativo do EPI o qual não apresentou aumento no grupo de ratos

hipercolesterolêmicos quando comparada ao respectivo grupo padrão (TABELA 2). Além disso, outros estudos utilizando ratos adultos na presença de exercício ou diferentes dietas, têm verificado diferenças regionais nas áreas de adipócitos dos tecidos retroperitoneal e epididimal, onde a área epididimal mostra-se menor do que a retroperitoneal provavelmente por esta ser um estoque de gordura localizada mais periféricamente (NEWBY *et al.*, 1988; COUTO, 1995).

Em 1984, CRAIG & FOLEY relataram que animais sedentários apresentavam maiores células adiposas quando comparados a ratos treinados (natação, 6h/dia, 5dias p/semana durante 10 semanas). Neste estudo, o exercício contínuo realizado 5dias p/semana (1:30hs p/dia) resultou em uma diminuição significativa na área de adipócitos do RET e EPI em ambas as dietas (*), enquanto que o exercício realizado por 2dias consecutivos p/semana apresentou diminuição destas variáveis apenas para o grupo hipercolesterolêmico indicando, mais uma vez, adaptações favoráveis para esta frequência de exercício em situação hipercolesterolêmica.

A oxidação lipídica é uma das adaptações do metabolismo lipídico em decorrência da realização do exercício crônico, contínuo, moderado. Esta adaptação ocorre, pois existe alta demanda energética decorrente da realização prolongada do exercício a qual induz e estimula a liberação de alguns hormônios catabólicos que degradam e oxidam as fontes lipídicas para obtenção de fontes energéticas. Outras adaptações decorrentes do exercício aeróbico e da manutenção da temperatura corporal têm sido identificadas, como por exemplo, menor concentração plasmática de insulina e a inibição do aumento da proliferação e tamanho de adipócitos (GUERRA *et al.* 2002 (b); McARDLE *et al.*, 2003; ACSM, 2004; ESTADELLA *et al.*, 2004; LANGE, 2004).

Alguns estudos observando os efeitos da realização do exercício de natação 5dias consecutivos p/semana em ratos adultos demonstraram diminuição significativa das áreas de

adipócitos dos tecidos RET e EPI (WILCOX, 1982; COUTO, 1995). GUERRA et al (c), (2002) demonstraram ainda que tanto o exercício (natação) realizado por 5 dias como 2 dias consecutivos p/semana foram efetivos em diminuir áreas de adipócitos dos tecidos RET e EPI em ratos adultos hipercolesterolêmicos.

Os resultados das áreas de adipócitos neste estudo mostraram de modo geral que, o exercício contínuo moderado (ambas frequências de 5 ou 2 dias p/semanas consecutivamente) pode promover diminuição significativa na área de adipócitos dos tecidos RET e EPI, principalmente em situações de hipercolesterolemia; no entanto, os efeitos do exercício realizado 5 dias p/semana foram mais evidentes quando comparados à frequência de 2 dias p/semana (⁺) (TABELA 4).

Desse modo, os resultados encontrados neste estudo sugerem que o exercício contínuo moderado em ambas as frequências (5 e 2 dias consecutivos por semana) podem resultar em adaptações positivas de forma muito similar em relação as áreas de adipócitos em ratos adultos normais e hipercolesterolêmicos. Tais informações tornam-se ainda mais relevantes quando mencionamos o fato de que pesquisas atuais apontam o tecido adiposo como um órgão fisiológico importante, produzindo e liberando um número vasto de polipeptídeos e fatores não protéicos metabolicamente ativos chamados de Adipocitocinas, com funções específicas em diferentes âmbitos como: imunológico, endócrino, metabólico e cardiovascular, sendo que tanto a falta quanto o excesso de tecido adiposo pode resultar em alterações no metabolismo dessas substâncias (KLAUS, 2004).

Em relação à taxa de síntese lipídica, observou-se que a grande maioria dos valores analisados estavam aumentados tanto nos grupos sedentários quanto nos grupos treinados tratados com dieta hipercolesterolêmica quando comparados aos grupos tratados com dieta padrão, principalmente nos tecidos TAM, GAST e FIG, os quais tiveram aumentos estatísticos (⁰) (TABELA 5). Esse aumento provavelmente ocorreu devido ao aumento do

fornecimento calórico/hipercolesterolêmico e provável melhoria do processo de digestão e absorção obtidos pelo aumento da ingestão alimentar observada pelos grupos hipercolesterolêmicos anteriormente na TABELA 1.

Diferentemente dos outros macronutrientes, a gordura, tendo como componente principal a molécula de triacilglicerol (TG), possui a propriedade de ser estocada e potencialmente sintetizada em quantidades quase que ilimitadas. A esse processo de síntese e armazenamento denomina-se lipogênese (JONES, 1996). Em animais, a capacidade de síntese de TG parece ser alta (WILLIAMSON *et al.* 1985). Em humanos, a capacidade de lipogênese tem se mostrado mais controversa, no entanto, a literatura atual tem apresentado aumento da lipogênese, acúmulo de peso corporal e TG circulantes em indivíduos ou ratos que tiveram seus estoques de glicogênio saturados após alta ingestão calórica ou de carboidratos (COULSTON *et al.* 1989; JONES, 1996; MOZES *et al.*, 2004; TAPPY, 2004).

O aumento do consumo alimentar ultrapassando as necessidades energéticas do organismo, manifestando excessivo aumento dos estoques de gordura corporal, apresenta um atual e crescente problema de saúde pública (MOZES *et al.*, 2004). Em relação a isto, TAPPY (2004) afirma que a alta ingestão alimentar pode também alterar as vias metabólicas usadas para o armazenamento dos glicídios após ingestão destes e, por consequência, aumentar a lipogênese no fígado e o acúmulo de tecido adiposo.

No entanto, neste estudo, a hipótese para o aumento da lipogênese e gordura corporal não deve ficar restrita somente ao aumento da ingestão alimentar, mas também ao aumento significativo da ingestão da dieta hipercolesterolêmica. LIU *et al.* (1995) mostraram que o excesso de TG acumulado no fígado de ratos poderia ser devido à ingestão de dieta rica em colesterol (1% colesterol na dieta), pois foi observado aumento da síntese assim como diminuição da oxidação de TG na situação em questão. Tentando entender a demanda de ácidos graxos livres os mesmos autores observaram ainda lipogênese aumentada e diminuição

da beta oxidação, contudo, o mecanismo pelo qual a dieta hipercolesterolêmica aumentara o processo de lipogênese não foi detalhado e ainda permanece sob estudos.

Dados publicados pelo grupo de estudos em Nutrição e Metabolismo aplicados ao Exercício da UFSCar demonstraram que a ingestão de dieta hipercolesterolêmica (1% colesterol associada a 0,25% de ácido cólico) foi eficaz em aumentar significativamente a ingestão alimentar, área de adipócitos e a lipogênese nos tecidos RET, EPI, TAM, GAST e FIG de ratos sedentários quando comparados ao respectivo grupo controle (MANZONNI *et al.*, 2003). Resultados similares ainda foram observados recentemente por GUERRA *et al* (2002 b,c) VIANNA, *et. al*, (2003) e CHEIK *et al* (2003).

Uma das maneiras preconizadas para se evitar ou controlar o aumento do processo de lipogênese, mesmo em situações de aumento da ingestão alimentar, é a prática regular da atividade física. Neste estudo, decorrentes do treinamento contínuo moderado houve reduções significativas na taxa de síntese lipídica no tecido RET em ratos alimentados com dieta padrão (TP5* e TP2* x P) e redução percentual em ratos hipercolesterolêmicos treinados quando comparados aos sedentários (34,9% para ambos TH5 e TH2 x H). Ambas frequências de treinamentos também foram efetivas estatisticamente em reduzir no EPI a taxa de síntese lipídica dos ratos hipercolesterolêmicos (TH5* e TH2* x H) e percentualmente em ratos alimentados com dieta padrão quando comparados aos respectivos grupos sedentários (TP5: 45,7% e TP2: 44,1% x P). Observou-se ainda que a taxa de lipogênese praticamente não se alterou nos tecidos TAM, GAST e FIG em resposta aos treinamentos (TABELA-5).

De acordo com HARDMAN & HERD (1998), o exercício moderado realizado freqüentemente de forma regular e contínua pode exercer potente influência sobre o fluxo lipídico pós-prandial aumentando da oxidação deste substrato, o que pode reduzir a síntese e armazenamento lipídico assim como o risco aterosclerótico. Esta afirmação está baseada no fato de que há aumento na demanda energética para a realização do exercício físico, mesmo

após a sua interrupção ou quando mensurada no período de recuperação, assim, se considerarmos que a principal fonte energética para esse tipo e intensidade de exercício é a oxidação da gordura, subentende-se que haveria menor síntese lipídica.

Ainda segundo os autores anteriormente citados, indivíduos treinados aerobicamente podem apresentar baixos níveis de lipemia pós-prandial que parece estar associada a uma melhora na captação e utilização de triglicérides como fonte energética. Isto pode ocorrer devido ao aumento no nível de atividade da enzima LPL e pelo aumento na densidade capilar no músculo, podendo também estar aumentada a atividade desta enzima no tecido adiposo.

Os resultados obtidos neste estudo corroboram com outros já existentes na literatura. ESTADELLA *et. al.* (2004), demonstraram que o exercício crônico (natação) realizado 5 dias por semana, durante 8 semanas foi eficiente em atenuar a síntese lipídica, o ganho de peso corporal e melhorar as concentrações lipídicas plasmáticas em ratos alimentados com dietas hiperlipídicas. FIEBIG *et. al.* (2002), relataram em ratos tornados obesos pela alimentação por dieta hipercalórica, que estes tiveram aumento expressivo na síntese de ácidos graxos e que o exercício crônico moderado realizado 5 dias por semana, durante 10 semanas em esteira, atenuava a síntese lipídica e conseqüentemente o ganho de peso corporal e de gordura. Resultados similares foram apresentados por GUERRA *et al.* (2004) através do uso de dieta hipercolesterolêmica apontando inclusive, adaptações positivas em decorrência do exercício moderado realizado 2 dias consecutivos por semana durante 8 semanas..

Ainda em relação ao exercício, outro aspecto importante a ser ressaltado é o processo de continuidade a ser mantido, uma vez iniciada a prática, mesmo que a frequência das sessões seja reduzida. LAMBERT *et.al.* (1994) estudando os efeitos da interrupção da prática da atividade física demonstraram que esta pode causar aumento da capacidade lipogênica independente das mudanças na ingestão calórica ou dos efeitos agudos ocasionados pela última sessão de exercício.

Neste estudo, apesar da taxa de lipogênese praticamente não se alterar em resposta aos treinamentos nos tecidos TAM, GAST, e FIG, ao contrário dos outros tecidos, observou-se um aumento percentual desta em relação ao TAM, comparando-se os grupos treinados em relação aos sedentários em ambas dietas. Tal adaptação era esperada visto que o tecido adiposo marrom é conhecido como sendo um tecido essencial no processo termogênico de mamíferos, além do mais, o peso relativo deste tecido aumentou significativamente decorrente de ambas frequências de treinamento na presença de ambas as dietas (TABELA 2).

A realização da atividade física onde a manutenção da temperatura é necessária, como a natação, aumenta a síntese do TAM para o suprimento da atividade termogênica em roedores. Ao contrário do tecido adiposo branco, o marrom é altamente vascularizado, possui alto número de mitocôndrias e tem inúmeros tecidos mielinizados que providenciam estímulos simpáticos aos adipócitos. Suas células apresentam a "*mitochondrial uncoupling protein (UCPI)*" que proporciona à mitocôndria a capacidade de inibir a fosforilação oxidativa, atuando diretamente na cadeia de transporte de elétrons, assim, quando o grupo fosfato é separado, a energia não é transmitida para a cadeia de transporte de elétrons, onde produziria ATP, e sim liberada como calor (BOSS, *et al*, 1998; JEZEK *et al*, 2004). Desse modo, este estudo viabiliza a sugestão de que o exercício realizado através de natação, com conseqüente manutenção da temperatura corporal, foi efetivo em aumentar lipogênese e conseqüente peso relativo do TAM, provavelmente aumentando a expressão de RNAm e a atividade das UCPs, principalmente a do tipo 1.

Nossos resultados corroboram com vários estudos mostrando que tanto a síntese lipídica como o aumento do peso de tecido do TAM são adaptações presentes nessas situações (DÂMASO, 1996; UENO *et al.*, 1997; BOSS, *et al*, 1998; CHAPPELL & HAMMOND, 2004). ESTADELLA *et al.* (2004) relataram que tanto a síntese lipídica como o peso do tecido adiposo marrom aumenta em ratos treinados crônica e moderadamente (natação), uma

hora e meia/dia, 5 dias por semana, durante 8 semanas em ratos alimentados com dietas hiperlipídicas.

Vale ressaltar aqui que frente a revisão de literatura realizada, nenhum estudo foi encontrado relatando os efeitos do exercício crônico moderado, realizado 2 dias consecutivos p/semana em ratos hipercolesterolêmicos em relação a alterações na síntese lipídica.

Ao contrário da síntese lipídica, a degradação lipídica por meio da oxidação de TG e ácidos graxos livres (AGL) (lipólise), pode ocorrer frente a diversas situações de estresse como: frio extremo, medo, exercício, etc. O exercício moderado pode exercer potente influência sobre o aumento da oxidação lipídica pelo aumento na demanda energética para a realização do mesmo, melhorando a captação de TG provavelmente pelo aumento no nível de atividade da enzima LPL (inclusive no tecido adiposo) e pelo aumento na densidade capilar no músculo (HARDMAN e HERD, 1998).

O exercício em intensidade moderada aumenta aproximadamente 2 vezes o fluxo sanguíneo no tecido adiposo. Por outro lado, aumenta 25 vezes o fluxo sanguíneo do músculo esquelético (MACKIE & TERJUNG, 1983). Esse aumento é essencial para remover os ácidos graxos não esterificados liberados durante o exercício.

Para esse estudo, foram analisadas a taxa de lipólise dos tecidos adiposos brancos RET e EPI. Tais tecidos são vistos como os maiores depósitos de gordura intrabdominal em ratos machos sendo que o tecido retroperitoneal representa um tipo de gordura mais abdominal (central) enquanto que o tecido epididimal representa gordura mais visceral.

A taxa de lipólise dos tecidos adiposos brancos RET e EPI, não demonstrou alteração significativa sobre os efeitos das frequências de treinamentos ou da dieta, com exceção para grupo TP2 (*), no entanto, pode se observar aumento percentual da lipólise (variando de 5,4% a 25,6%) para todos os grupos treinados tanto 5 dias como 2 dias consecutivos p/semana em ambos os tecidos (TABELA 6). Cabe aqui, entretanto ressaltar que, a medida da taxa lipolítica

desses tecidos foi realizada 24hs após a última sessão de exercício sendo que esta opção metodológica foi adotada na intenção de se observar os efeitos crônicos do exercício e não a ação aguda do mesmo.

Vale enfatizar ainda que, os resultados obtidos neste estudo em relação a taxa de lipólise são muito similares aos obtidos por MANZONNI *et. al.* (2003), que não observaram alterações significativas dessa variável em relação ao uso da dieta hipercolesterolêmica (1% colesterol associada a 0,25% de ácido cítrico) nos tecidos RET e EPI de ratos sedentários comparados ao respectivo grupo padrão.

Alguns pesquisadores têm sugerido que o treinamento através de exercícios aeróbicos moderados, aumenta a oxidação de gordura e diminui a utilização de glicose como fonte energética, no entanto, isso ocorre com maior intensidade durante a realização do exercício crônico moderado de longa duração (HOLLOSZY & COYLE, 1984; MENDENHALL *et. al.*, 1994; ENEVOLDSEN, *et.al.* 2001). Assim, tais alterações observadas neste estudo não devem ser desconsideradas visto que, existe um consenso de que a atividade física aumenta a oxidação da gordura corporal durante o exercício submáximo, e por isso, esta tem sido recomendada no tratamento de doenças associadas à obesidade central e visceral. A estimulação e liberação de catecolaminas durante o exercício aumenta a lipólise principalmente em células de gordura na região abdominal. Isso acontece com melhor eficiência em indivíduos treinados do que em sedentários (ENEVOLDSEN, *et. al.* 2000).

Um dos mecanismos que tem sido estudado na literatura como principal componente causador da lipólise é o aumento da enzima lipase hormônio sensível (LHS). Tal enzima é ativada em situações de estresse e estimulada pela ação de hormônios catabólicos como a adrenalina, principalmente durante a realização do exercício, e estimula a oxidação dos TGs nos adipócitos. ENEVOLDSEN, *et.al.* (2001), estudando os efeitos do exercício moderado (natação) durante 18 semanas observaram que durante o exercício, no tecido adiposo

retroperitoneal, a quantidade e a reatividade à estimulação adrenérgica da enzima LHS era maior em ratos treinados do que em sedentários. Por outro lado, no músculo esquelético a quantidade da enzima LHS não se alterou e sua sensibilidade à estimulação adrenérgica diminuiu após o treinamento.

A eficiência de uma via metabólica não se deve apenas à capacidade de síntese, armazenamento e oxidação de um nutriente, mas, antes disso, deve-se também a capacidade de captação desse nutriente da dieta. Neste estudo, esta capacidade foi mensurada através da porcentagem de acúmulo de ^{14}C -lipídios da dieta (4 horas após a administração intra-gástrica de ^{14}C -trioleína), em diferentes tecidos de ratos treinados e sedentários em ambas dietas.

Os resultados obtidos em relação à porcentagem de acúmulo de lipídios da dieta nos tecidos analisados, não apresentaram alterações significativas decorrentes da dieta ou do exercício, com exceção do TAM (*) e EPI (TH2*). Apesar de não estatisticamente significante, essa variável apresentou em todos os tecidos, aumento percentual para os grupos treinados quando comparados aos sedentários em ambas dietas, mas principalmente na vigência da dieta hipercolesterolêmica. (TABELA 7). Verificou-se ainda que, em decorrência das duas frequências de treinamento, houve aumento significativo na porcentagem de lipídios acumulados no tecido adiposo marrom, comparando-se aos respectivos grupos sedentários nas diferentes dietas (*).

Alguns estudos têm demonstrado que, situações que demandam maior gasto energético ou maior demanda metabólica como a lactação ou a prática do exercício físico, principalmente de forma moderada e contínua, pode aumentar a taxa de captação de lipídios da dieta principalmente se essa apresentar excesso calórico. Del PRADO *et. al.* (1999), observando a taxa de captação e lipogênese em ratas lactantes e alimentadas com dieta hipolipídica ou hiperlipídica, demonstraram maior captação e síntese lipídica em ratas alimentadas por dietas hiperlipídicas.

DÂMASO (1996) demonstrou, assim como neste estudo, aumento de captação e síntese lipídica pelo tecido TAM de ratas exercitadas pela natação após desmame. Tal adaptação justificava-se pela manutenção da temperatura corporal demonstrando relevante importância deste tecido no processo de termogênese desses animais e para a homeostase corporal durante e após a saída do meio líquido. Por outro lado, uma hipótese plausível para o aumento significativo da captação lipídica e aumento percentual para os outros tecidos neste estudo é que, após o período de 24hs (tempo esperado desde a última sessão para o sacrifício dos animais) estes tecidos poderiam estar metabolicamente adaptando-se ciclicamente às futuras sessões de exercício e assim captando mais nutrientes para estocagem e futura utilização durante as sessões de exercícios, visto que a ingestão alimentar aumentada também favorecia esse processo.

Nas interações entre as vias do metabolismo lipídico, alguns hormônios desempenham papel crucial regulando, estimulando ou deprimindo funções importantes neste sistema complexo. Atualmente, um dos hormônios amplamente pesquisados vem sendo a Leptina. Descoberta em 1994, a leptina (do grego leptos = magro) é uma proteína secretada por adipócitos e uma vez na corrente sanguínea, interage com receptores próprios em vários centros hipotalâmicos no sistema nervoso central (SNC) promovendo menor ingestão alimentar e incrementando o metabolismo energético, além de afetar eixos hipotalâmico-hipofisários e regular mecanismos neuroendócrinos (SCHWARTZ *et al.*, 1996; MUOIO & DOHM, 2002).

Na presença de obesidade, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maiores os níveis de leptina circulantes. Essa hipótese é paradoxal, já que níveis elevados de leptina deveriam diminuir o apetite e aumentar o gasto energético. Assim, de forma similar ao que ocorre em alguns indivíduos com diabetes mellitus, em que os níveis de insulina estão aumentados, é provável a ocorrência de um aumento da resistência periférica à leptina em

indivíduos obesos. Esse paradoxo tem sido explicado por numerosos mecanismos celulares. Um mecanismo plausível envolve um possível defeito no transporte da leptina através da barreira hematoencefálica. A menor expressão de receptores da leptina em indivíduos com obesidade, associada à ingestão de dietas ricas em gorduras também pode ser uma explicação sobre um possível papel desencadeador da obesidade (CHU et al, 2001; MUOIO & DOHM, 2002; HUKSHORN & SARIS, 2004)

Em relação aos níveis de leptina, os resultados deste estudo mostraram que não houve diferenças significativas decorrentes das diferentes dietas nos grupos sedentários. Resultados similares também foram encontrados por HALUZIK *et. al.* (1999) que, comparando indivíduos hipercolesterolêmicos com indivíduos normais não encontraram diferenças na concentração plasmática de leptina entre esses grupos. Por outro lado, estudos que examinaram os efeitos das sessões de exercícios e concentrações de leptina plasmática têm encontrado resultados conflitantes, apesar da grande maioria sugerir que o exercício diminua a concentração deste hormônio no plasma.

Neste estudo, a concentração plasmática de leptina, apesar de não estatisticamente significante (exceto para TP5*), apresentou diminuições de valores quando comparados os grupos treinados (5 e 2dias consecutivos p/semana) aos respectivos sedentários. Essa diminuição foi mais acentuada para os grupos treinados 5dias p/semana (TH5 = 30,21% de diminuição comparado ao H), contudo, os grupos treinados 2dias p/semana também obtiveram consideráveis reduções comparados aos respectivos grupos sedentários (TP2 = 25% e TH2 = 10,63% de diminuição comparado ao grupo P e H respectivamente) (TABELA 8). Este é um importante efeito observado no presente estudo, podendo ser importante o exercício na reversão de resistência a ação da leptina e o desenvolvimento da obesidade.

Outras pesquisas apresentaram resultados similares aos observados no presente estudo. PARDINI (2001), apresentou evidências de que o treinamento físico diminui a concentração sérica de leptina, independente de alteração na massa gordurosa, principalmente em mulheres. Já GAUTHIER, *et. al.* (2004) relataram que o exercício aeróbico moderado e contínuo, mesmo introduzido no decorrer de um protocolo de ingestão de dieta hiperlipídica por 16 semanas também mostrou-se capaz de reduzir a concentração de leptina plasmática. JEN *et. al.* (2003) demonstraram em ratas fêmeas alimentadas com dieta hiperlipídica (óleo de peixe, palma e soja) que o exercício moderado contínuo (natação) realizado durante seis semanas, foi efetivo em diminuir a concentração plasmática de leptina

Em recente estudo, ESTADELLA *et. al.* (2004) demonstraram assim como neste estudo que, o exercício aeróbico moderado (natação) realizado 5 dias por semana durante um período de oito semanas, foi efetivo em diminuir as concentrações de leptina plasmática em ratos alimentados com dietas palatáveis e hiperlipídicas, resultados também encontrados por GUERRA *et al.* (2004) na presença de dieta hipercolesterolêmica.

7.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Metabolismo lipídico apresenta diferentes particularidades em decorrências de algumas situações como a mudança da demanda metabólica, ou adequação à diferentes dietas ingeridas. Esse estudo teve como objetivo comparar pela primeira vez o efeito do exercício realizado 5 dias ou 2 dias consecutivos por semana em ratos adultos normo ou hipercolesterolêmicos, visando identificar se diferentes frequências de exercício contínuo moderado podem promover adaptações sobre a área de adipócitos e regulação do metabolismo lipídico desses animais.

Os resultados obtidos no presente estudo demonstraram que não só o exercício realizado 5 como 2 dias consecutivos por semana podem ser efetivos alterando positivamente a maioria dos parâmetros analisados na vigência de dieta normocalórica ou hipercolesterolêmica. Esses resultados tornam-se ainda mais interessantes quando analisados de maneira conjunta observando-se as inter-relações existentes entre cada variável decorrentes do exercício e dieta.

O aumento na ingestão alimentar de ratos alimentados com dieta hipercolesterolêmica, fato este provavelmente atribuído a uma diferença de palatabilidade desta dieta, apresentou-se como um fator fundamental para que houvesse maior substrato para a síntese lipídica observada. Desse modo, subentende-se que uma captação eficaz dos nutrientes da dieta deveria estar ocorrendo, resultado esse observado pelo aumento percentual da captação de lipídios da dieta principalmente nos grupos exercitados (TABELA 7). Tais adaptações podem ser justificados uma vez que a incorporação de ácido cólico fez parte da dieta hipercolesterolêmica neste estudo auxiliando o processo de digestão e absorção dos nutrientes, além disso, é razoável propor que os grupos exercitados utilizam maiores quantidades de energia para suprir a alta demanda energética.

No entanto, a utilização de lipídios como principal fonte energética decorrente da realização da atividade física (lipólise) não sofreu maiores alterações nos grupos exercitados, contudo, a relativa diminuição da taxa lipogênica observada na maioria dos grupos exercitados pode ter contribuído para que essas alterações na lipólise não fossem significativas. Ainda assim, os grupos exercitados apresentaram, mesmo que minimamente, aumentos percentuais na lipólise e conseqüentemente, melhoria nos parâmetros lipídicos plasmáticos, diminuição do peso corporal e dos tecidos adiposos analisados.

Outro aspecto interessante foi observado em relação às reduções nas concentrações de leptina plasmática que, corroboraram com outros estudos atuais demonstrando que o exercício é capaz de diminuir as concentrações plasmáticas deste hormônio, inclusive quando realizado 2 dias consecutivos por semana, o que poderia estimular maior gasto energético destes animais e possível influência na reversão de resistência à ação da leptina.

Desse modo, pode-se observar neste estudo que, os resultados obtidos em relação à ingestão alimentar, captação, síntese e respectivo armazenamento lipídico confluem para a afirmação de que a dieta hipercolesterolêmica utilizada neste estudo pode alterar o metabolismo lipídico desenvolvendo dislipidemias e obesidade, e que a prática do exercício, de forma moderada e contínua 5 ou mesmo 2 dias consecutivos por semana, pode influenciar positivamente alterações nesses parâmetros, minimizando os aspectos negativos relacionados às doenças crônicas degenerativas não transmissíveis.

8. CONCLUSÃO

O presente estudo indica que a dieta rica em colesterol e ácido fólico, bem como o exercício contínuo moderado, realizam importante papel no metabolismo modificando parâmetros e vias do metabolismo lipídico e área de adipócitos em ratos adultos. Ambas as frequências de exercício (5 e 2 dias consecutivos por semana, durante 8 semanas) promoveram, principalmente em ratos alimentados com dieta hipercolesterolêmica, benefícios significantes como por exemplo: redução no colesterol total e triglicérides plasmáticos, diminuição da porcentagem do ganho de peso corporal, redução no peso relativo e síntese lipídica do tecido adiposo retroperitoneal e epididimal, e redução na área de adipócitos, assim como aumentos percentuais da taxa lipolítica e diminuição na concentração de leptina plasmática. Contudo, os efeitos do exercício realizado 5 dias consecutivos por semana foram mais evidentes do que os efeitos do exercício realizado 2 dias consecutivos por semana, o qual também demonstrou ser efetivo principalmente em situação hipercolesterolêmica. Desse modo, mais estudos ainda são necessários para se chegar a um melhor entendimento dos mecanismos os quais controlam essas alterações, principalmente em seres humanos. Por outro lado, os resultados deste estudo indicam a importância do exercício, mesmo quando este é realizado 2 dias consecutivos por semana, no controle do metabolismo lipídico normal, parâmetros lipídicos plasmáticos e área de adipócitos e em ratos hipercolesterolêmicos, mostrando que ambos os protocolos podem contribuir na prevenção e controle de algumas doenças crônicas tais como a hipercolesterolemia, dislipidemias, e obesidade.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACSM/AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Pesquisas do ACSM para a Fisiologia do Exercício Clínico**. Guanabara Koogan, 2004.
- ALCÂNTARA, E. Um tiro no Coração. **Revista Veja**, v 1514: (30), p.104 -110, 1997.
- ASHA DEVI S, PRATHIMA S, SUBRAMANYAM MV. Dietary vitamin E and physical exercise: I. Altered endurance capacity and plasma lipid profile in ageing rats. **Exp Gerontol**. 2003 Mar;38(3):285-90.
- ASTRUP,A.; BRAY,G.; GUY-GRAND,B.; MACDONALD, A.; RAVUSSIN, E.; ROSSNER, S.; SARIS, M. H. W.; STOCK, J. M.; TREMBLAY, A. **Obesity**. The Sympatic Nervous System. BASF Pharma, Colwood house medical publications (UK), 1998.
- BENDIXEN H, HOLST C, SORENSEN TI, RABEN A, BARTELS EM, ASTRUP A. Major increase in prevalence of overweight and obesity between 1987 and 2001 among Danish adults. **Obes Res**. 2004 Sep;12(9):1464-72.
- BERENSON GS, SRINIVASAN SR, BAO W, NEWMAN WP, TRACY RE, WATTIGNEY WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa heart study. *New Engl J Med*, v.338, p.1650-6, 1998.
- BETTERIDGE, J.; SOWERS, J. **Obesity and Cardiovascular Disease**. F-Hoffmann-La Roche, Synergy Medical Education, TW 9 ILX, 1998.
- BLAAK EE, SARIS WH. Substrate oxidation, obesity and exercise training. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;16(4):667-78.
- BLACKBURN GL, KANDERS BS. **Obesity Pathophysiology Psychology and Treatment**. U.S.A, Chapman & Hall, 1994.
- BOSS O, SAMEC S, DESPLANCHES D, MAYET MH, SEYDOUX J, MUZZIN P, GIACOBINO JP. Effect of endurance training on mRNA expression of uncoupling proteins 1, 2, and 3 in the rat. **FASEB J**. 1998 Mar;12(3):335-9.
- BOUCHARD, C.; SHEPHARD, R.J.; STEPHENS, T. **Physical Activy, fitness, and health**. Human Kinetics, 1040p, 1994.
- BROOKS GA, MERCIER J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: The “crossover” concept. **J Appl Physiol**. 1994; 76(6): 2253-61.
- BROOKS GA. Mammalian fuel utilization during sustained exercise. **Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol**. 1998 May;120(1):89-107.
- BUCOLO, G.; DAVID, H. **Clin. Chem**. v 19, nº 5, p 476, 1973.

- CAMPFIELD, L.A.; SMITH, F.J.; GUISEZ, Y.; DEVOS, R.; BURN, P. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**. 269, 546-549, 1995.
- CANNON B, NEDERGAARD J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiol Rev**. 2004 Jan;84(1):277-359.
- CESARIO V. Introduzione. In: *Angeli F. 1^o Rapporto Sull' Obesità In Italia*, Istituto Auxologico Italiano, Istituto Di Ricovero e Cura a Caratteres Scientifico, 1999.
- CHAPPELL MA, HAMMOND KA. Maximal aerobic performance of deer mice in combined cold and exercise challenges. **J Comp Physiol [B]**. 2004 Jan;174(1):41-8.
- CHEIK, N. C.; GUERRA, RLF; VIANNA, F.P.; CARLOS, I.Z.; ROSSI, E. A; DÂMASO A. R. Can Weekend Exercise Promote Dyslipidemia Control in Hypercholesterolemic Rats? **Anais do 50th Annual Scientific Meeting American College of Sports and Medicine**, 2003. pg203,
- CHIANG MT, CHEN YC, HUANG AL. Plasma lipoprotein cholesterol levels in rats fed a diet enriched in cholesterol and cholic acid. **Int J Vitam Nutr Res**. 1998;68(5):328-34.
- CHU NF, STAMPFER MJ, SPIEGELMAN D, RIFAI N, HOTAMISLIGIL GS, RIMM EB. Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight men. **Int J Obes Relat Metab Disord**. 2001 Jan;25(1):106-14.
- COLLINS, S.; KUHN, C.M.; PEDRO, A. E.; SWICK, A.G.; CHRUNYK, B.A.; SURWIT, R.S. Role of leptin in fat regulation. **Nature**, 380, 677, 1996.
- CONNOR, W. E.; LOWENSOHN R.; HATHER, L. Increases docosaheanoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. **Lipids**. 31 *Suppl*: 183-187, 1996.
- COTTAM R. Obesity and culture. **Lancet**. 2004 Oct 2;364(9441):1202-3.
- COULSTON AM, HOLLENBECK CB, SWISLOCKI AL, REAVEN GM. Persistence of hypertriglyceridemic effect of low-fat high-carbohydrate diets in NIDDM patients. **Diabetes Care**. 1989 Feb;12(2):94-101.
- COUTO GEC, Effects of Physical Continuous Exercise on Lipid Metabolism of Rats Become Obese by Monossodic Glutamate Treatment. São Paulo, UNIFESP/EPM, 1995.
- CRAIG, BW & FOLEY PJ. Effects of cell size and exercise on glucose uptake and metabolism in adipocytes of female rats. **J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Physiol**. 1984; 4: 1120-1125.

- CUSIN, I.; ROHNERJEANRENAUD, F.; STRICKERKRONGRAD, F.; JEANRENAUD, B. The weight-reducing effects of an intracerebroventricular bolus injection of leptin in genetically obese fawn rats - Reduced sensitivity compared with lean animals. **Diabetes** 45, 1446-1451, 1996.
- DÂMASO, A. R. **Efeitos do exercício agudo e crônico sobre o metabolismo lipídico e a celularidade adiposa de ratas no período de lactação e após o desmame.** São Paulo, p. 120, (Tese Doutorado), UNIFESP-EPM, 1996.
- De LORGERIL M. Nutritional trials for the prevention of coronary heart disease. **Asia Pac J Clin Nutr.** 2004;13(Suppl):S2.
- Del PRADO M, VILLALPANDO S, GORDILLO J, Hernandez-Montes H.A high dietary lipid intake during pregnancy and lactation enhances mammary gland lipid uptake and lipoprotein lipase activity in rats. **J Nutr.** 1999 Aug;129(8):1574-8.
- DENADAI, R. C. *et al.* Efeitos da atividade motora sobre a composição corporal, taxa metabólica basal e diária de adolescentes obesos. **Revista Paulista de Pediatria.** v14, n 4, p 163-68, 1996.
- DESHAIES Y, LEBLANC J, RICHARD D. Influence of a palatable, high-fat diet, and exercise training on the high-density lipoprotein to total cholesterol ratio in the rat. **Metabolism.** 1983; 32(1):62-5.
- DIRLEWANGER, M; *et al.* Effect of moderate physical activity on plasma leptin concentration in human. **European Journal Appl Physiol,** v.79, p.331-335, 1999.
- DURSTINE, J. L.; *et al.* **Leptina y Ejercicio:** Nuevas Direcciones. Department of Exercise Science University of South Carolina Columbia. 2002. Disponível em: <http://www.geocities.com/medicinadeportiva2002/leptinayejerc.doc> Acesso em: 03 março 2003.
- EGGSTEIN, M.; KREUTZ, F.H. Eine neue bestmimmung der neutralfette in blutserum und gewebe: Prinzing, durchfuhrung und besprechung der methode. **Klin. Wochensche,** v.44, p.262-7, 1966.
- ENEVOLDSEN, L. H., B. STALLKNECHT, J. D. FLUCKEY, AND H. GALBO. Effect of exercise training on in vivo lipolysis in intra-abdominal adipose tissue in rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 279: E585–E592, 2000.

- 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 Nov 1;536(Pt 3):871-7.
- ENSIGN WY, MCNAMARA DJ, FERNANDEZ ML, Exercise improves plasma lipid profiles and modifies lipoprotein composition in guinea pigs. **J Nutr Biochem.** 2002; 13: 747-753.
- EPSTEIN LH, VALOSKI AM, VARA LS, MCCURLEY J, WISNIEWSKI L, KALARCHIAN MA, KLEIN KR, SHRAGER LR. Effects of decreasing sedentary behavior and increasing activity on weight change in obese children. **Health Psychol.** 1995; 14(2): 109-15.
- ESSIG, D. A.; *et al.* Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. **Metabolism**, v.49, p.395-399, 2000.
- ESTADELLA D, OYAMA LM, DAMASO AR, RIBEIRO EB, OLLER DO NASCIMENTO CM. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition.** 2004 Feb;20(2):218-24.
- EVANOCHKO, W.T.; POHOST, G.M. Structural studies of NMR detected lipids in myocardial ischemia. **NMR-Biomed.** Sep; 7(6): 269-77, 1994.
- EVEN, P.C.; RIETH, N.; ROSEAU, S.; LAURE-ACHAGIOTIS, C. Substrate Oxidation during exercise in the rat cannot fully account for training-induced changes in macronutrients selection. **Metabolism**, v. 47, n 7 (July), pp 777-782, 1998.
- FALORNI, A.; BINI, V.; MOLINARI, D.; PAPI, F.; CELI, F.; DI STEFANO, G.; BERIOLI, M.G.; BACOSI, M.L.; CONTESSA, G. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development , body mass index and insulin. **International Journal of Obesity**, v.21, p. 881-90, 1997.
- FERRANNINI E, BJORNTORP P, DESLYPERE JP, GUY-GRAND B, RAVUSSIN E, SCHUTZ Y, SORENSEN T, STERN M, WALKER M. **Obesity: Cardiovascular Disease.** Colwood House Medical Publications (UK), Berkshire, RG 7 1AT, UK, 1996.
- FERRANNINI, E.; BJORNTORP, P.; DESLYPERE, J.P.; GUY-GRAND, B.; RAVUSSIN, E.; SCHUTZ, Y.; SORENSEN, T.; STERN, M.; WALKER, M. Epidemiology & Pathophysiology. In: **Obesity.** Colwood House Medical Publications (UK), Berkshire, RG 7 1AT, UK, 1996b.

- FIEBIG RG, HOLLANDER JM, NEY D, BOILEAU R, JEFFERY E, Ji LL. Training down-regulates fatty acid synthase and body fat in obese Zucker rats. **Med Sci Sports Exerc.** 2002 Jul;34(7):1106-14.
- FISBERG, M. **Obesidade na infância e na adolescência.** São Paulo, Fundação BYK, 1995.
- FUJIOKA K. Management of obesity as a chronic disease: nonpharmacologic, pharmacologic, and surgical options. **Obes Res.** 2002 Dec;10 Suppl 2:116S-123S.
- GAIVA, M. H. G. S. Efeitos do Consumo de Lipídeos Poliinsaturados n-6 e n-3 no Metabolismo Hepático e do Tecido Adiposo. **Dissertação Doutorado,** UNIFESP-EPM, 1999.
- GAUTHIER MS, COUTURIER K, CHARBONNEAU A, LAVOIE JM. Effects of introducing physical training in the course of a 16-week high-fat diet regimen on hepatic steatosis, adipose tissue fat accumulation, and plasma lipid profile. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 2004 Aug;28(8):1064-71.
- GRANDJEAN PW, CROUSE SF, ROHACK JJ. Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. **J Appl Physiol.** 2000; 89: 472-480.
- GIANNINI SD, **Atherosclerosis and Dyslipidaemia.** Clinic and therapeutic: practical fundamentals. São Paulo, BG Cultural, 1998.
- GILL, J.M.R.; MURPHY, M.H.; HARDMAN, A.E. Postprandial lipemia: effects of intermittent versus continuous exercise. **Med. Sci. Exerc.** 1998; 30(10): 1515-1520.
- GOLFIN, J.; ABRANSON, J.K. AND EPSTEIN, L. The prevalence of obesity and its changes over time in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. **Intern. J. Obes.,** v 20 (3): p 260-266, 1996.
- GRUNDY SM, DENKE MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. **J Lipid Res.** 1990; 31(7):1149-72.
- GUERRA, R. L. F. Estudo dos efeitos de um programa de atividades motoras com orientação nutricional sobre parâmetros lipídicos no plasma de mulheres obesas. **Dissertação de Mestrado.** UFSCar, 2000.
- GUERRA, RLF; CUNHA, C.T.; MONTES, R.S.; SANTILI, J.A.; DIAS, A.R., DÂMASO, A.R. Efeitos do Exercício Crônico com Orientação Nutricional Sobre as Variáveis Lipídicas no Plasma de Mulheres Obesa. **Revista Brasileira de Fisioterapia.** 2002; 6 (1): 1-7.
- GUERRA, RLF; VIANA, F.P.; CHEIK, N. C.; ROSSI, E.A.; OYAMA, L.M.; CARLOS, I.Z.; DÂMASO, A.R.. Weekend Exercise Reduce Lipemia in Hypercholesterolemic Male Adult Rats” Anais do **Ninth International Congress on Obesity,** São Paulo, 2002. S41.(b)

- GUERRA, RLF; CHEIK, N. C.; BERNARDES, D.; NASCIMENTO, C.M.O; ROSSI, E. A; DÂMASO A. R., "Weekend Exercise Associated to Soy Yogurte Reduces the Adipocyte Area in Hypercholesterolemic Male Adult Rats. Anais do *Ninth International Congress on Obesity*, São Paulo, 2002, pg. S83 (c).
- GUERRA, RLF; ROSSI, E.A.; NASCIMENTO, C.M.O.; DÂMASO,A.R.. A Newly Weekend Exercise Model Promoting Modifications on Leptin Concentration and Lipogenesis in Hypercholesterolemic Male Adults Rats. Anais da **XIX Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental**, 2004, n. 04.096.
- GUTIERREZ-FISAC JL, REGIDOR E, LOPEZ GARCIA E, BANEGAS BANEGAS JR, RODRIGUEZ ARTALEJO F. The obesity epidemic and related factors: the case of Spain **Cad Saude Publica**. 2003;19 Suppl 1:S101-10. Epub 2003 Jul 21.
- GUYTON AC & HALL, JE. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 10^a ed, 2002.
- HALUZIK M, FIEDLER J, NEDVIDKOVA J, CESKA R. Serum leptin concentrations in patients with combined hyperlipidemia: relationship to serum lipids and lipoproteins. **Physiol Res**. 1999;48(5):363-8.
- HALLE M, BERG A, KONIG D, KEUL J, BAUMSTARK MW. Differences in the concentration and composition of low-density lipoprotein subfraction particles between sedentary and trained hypercholesterolemic men. **Metabolism**. 1997;46(2):186-91.
- HARDMAN, A. E. ; HERD, S. L. Exercise and postprandial lipid metabolism. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 57, p. 63-72, 1998.
- HELLERSTEIN, M. De Novo Liogenesis in Humans: Metabolic and regulatory aspects. **American journal of Clinical Nutrition**. v.53, Suppl, p. S53-65, 1999.
- HIRSCH J, GALLIAN E. Methods for determination of adipose cell size in man and animals. **J. Lipid. Res**. 1968; 9: 110-119.
- HOFFMANN LA ROCHE. **Obesity**: A Decision Base additional indication. Data on File. 1995.
- HOFFMANN LA ROCHE. **Obesity and Dietary Fat**. F-Hoffmann-La Roche, Synergy Medical education, TW 9 ILX, 1998.
- HOLLOSZY, J.O. & COYLE, E.F. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. **Journal of Applied Physiology**, v.56, p. 831-839, 1984.

- HOZUMI T, YOSHIDA M, ISHIDA Y, MIMOTO H, SAWA J, DOI K, KAZUMI T: Long term effects of dietary fiber supplementation on serum glucose and lipoprotein levels in diabetic rats fed a high cholesterol diet. **Endocrinol J.** 1995; 42:187-192.
- HONGU N, SACHAN DS. Caffeine, carnitine and choline supplementation of rats decreases body fat and serum leptin concentration as does exercise. **J Nutr.** 2000;130(2):152-7.
- HUBERT, H.B.; FEINLIEB, M.; MCNAMARA, P.M; CASTELLI, W.P. Obesity as a independente risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v.67. p.968-977, 1983.
- HUKSHORN CJ & SARIS WH. Leptin and energy expenditure. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.** 2004 Nov;7(6):629-33.
- IIZUKA Y, SAKURAI E, TANAKA Y. Effect of selenium on serum, hepatic and lipoprotein lipids concentration in rats fed on a high-cholesterol diet. **Yakugaku Zasshi.** 2001 Jan;121(1):93-6.
- ISHII, T.; *et al.* La Actividad física y los niveles de leptina. *Metabolism*, v.50, n.10, p.1136-1140, oct 2001. Disponível em: http://www.diabetesonline.com.ar/profesionales/pub-med/dic01_04.htm Acesso em: 03 março 2003.
- JAYASOORIYA AP, SAKONO M, YUKIZAKI C, KAWANO M, YAMAMOTO K, FUKUDA N. Effects of Momordica charantia powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. **J Ethnopharmacol.** 2000 Sep;72(1-2):331-6.
- JEN KL, BUISSON A, PELLIZZON M, ORDIZ F JR, SANTA ANA L, BROWN J. Differential effects of fatty acids and exercise on body weight regulation and metabolism in female Wistar rats. **Exp Biol Med** (Maywood). 2003 Jul;228(7):843-9.
- JEZEK P, ZACKOVA M, RUZICKA M, SKOBISOVA E, JABUREK M. Mitochondrial uncoupling proteins--facts and fantasies. **Physiol Res.** 2004;53 Suppl 1:S199-211.
- JONES P.J.H. Tracing lipogenesis in humans using deuterated Water. **Can. J. Physiol. Pharmacol.** 74: 755ñ760 (1996).
- JOYAL SV. A perspective on the current strategies for the treatment of obesity. **Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.** 2004 Oct;3(5):341-56.
- KOVANEN PT, NIKKILA EA, MIETTINEN TA. Regulation of cholesterol synthesis and storage in fat cells. **J Lipid Res.** 1975; 16: 211-23.

- KELLER KB & LEMBERG L. Obesity and the metabolic syndrome. **Am J Crit Care.** 2003 Mar;12(2):167-70.
- KIMBER NE, HEIGENHAUSER GJ, SPRIET LL, DYCK DJ. Skeletal muscle fat and carbohydrate metabolism during recovery from glycogen-depleting exercise in humans. **J Physiol.** 2003 May 1;548(Pt 3):919-27. Epub 2003 Mar 21.
- KLAUS S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. **Curr Drug Targets.** 2004 Apr;5(3):241-50.
- KUHAR, MB. Update on managing hypercholesterolemia. The new NCEP guidelines. **AAOHN J** 2002 Aug;50(8):360-4.
- LAMBERT EV, WOODING G, LAMBERT MI, KOESLAG JH, NOAKES TD. Enhanced adipose tissue lipoprotein lipase activity in detrained rats: independent of changes in food intake. **J Appl Physiol.** 1994 Dec;77(6):2564-71.
- LANGE KH. Fat metabolism in exercise--with special reference to training and growth hormone administration. **Scand J Med Sci Sports.** 2004 Apr;14(2):74-99.
- LEAN MEJ, POWRIE JK, ANDERSON AS, GARTHWAITE PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. **Diabetic Med.** 1990; 7: 228 -233.
- LEVIN BE, DUNN-MEYNELL AA. Defense of body weight depends on dietary composition and palatability in rats with diet-induced obesity. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2002 Jan;282(1):R46-54.
- LIN DS, & CONNOR W E. The long term effects of dietary cholesterol upon the plasma lipids, lipoproteins, cholesterol absorption, and the sterol balance in man: the demonstration of feedback inhibition of cholesterol biosynthesis and increased bile acid excretion. **J Lipid Res.** 1980; 21: 1042-1052.
- LIU CH, HUANG MT, HUANG PC. Sources of triacylglycerol accumulation in livers of rats fed a cholesterol-supplemented diet. **Lipids.** 1995; 30(6):527-31.
- MACKIE, B.G.; TERJUNG, R.L. Blood flow to different skeletal muscle fiber types during contractions. **American Journal of Physiology**, v.245, p. H-264-H75, 1983.
- MANZONNI MSJ, SOUZA CP, ROSSI EA, CARLOS IZ, VENDRAMINI, DÂMASO A. Obesity and hypercholesterolemic diets. *In*: Damaso A. **Obesity.** Rio de Janeiro, MEDSi, 2003; 458-76.
- MAZOKOPAKIS EE, PAPADAKIS JA, PAPADOMANOLAKI MG, VRENTZOS GE, GANOTAKIS ES, LIONIS CD. Overweight and obesity in Greek warship personnel: Prevalence and correlations. **Eur J Public Health.** 2004 Dec;14(4):395-7.

- McARDLE, WILLIAM; KATCH, FRANK I.; KATCH, VICTOR L. **Fisiologia do Exercício - Energia, Nutrição e Desempenho Humano**, Guanabara Koogan, 5ª Ed., 2003.
- McCLELLAND GB. Fat to the fire: the regulation of lipid oxidation with exercise and environmental stress. **Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol**. 2004 Nov;139(3):443-60.
- McINNIS KJ. Diet, exercise, and the challenge of combating obesity in primary care. **J Cardiovasc Nurs**. 2003 Apr-Jun;18(2):93-100; quiz 101-2.
- McKENNEY, JM. New guidelines for managing hypercholesterolemia. **J Am Pharm Assoc (Wash)** 2002 Mar-Apr;42(2):157.
- MENDENHALL, L.A.; SWANSON, S.C.; HABASH, D.L.; COGGAN, A.R. Ten days of exercise training reduces glucose production and utilization during moderate-intensity exercise. **American Journal of Physiology**, v.226, p. E136-E43, 1994.
- MERCER, J.G.; HOGGARD, N.; WILLIAMS, L.M.; LAWRENCE, C.B.; HANNAH, L.T.; MORGAN, P.J.T. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide y mrna in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. **Journal Neuroendocrinology**, v.8, p.733-35, 1996.
- MELZER K, KAYSER B, PICHARD C. Physical activity: the health benefits outweigh the risks. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. 2004 Nov;7(6):641-7.
- MILLER, W.C. How effective are traditional dietary and exercise interventions for weight loss? **Medicine & Science in Sports & Exercise**. Vol. 31, n.8, pg 1129-1134, 1999.
- MIZUNO T, SHU IW, MAKIMURA H, MOBBS C. Obesity over the life course. **Sci Aging Knowledge Environ**. 2004 Jun 16;2004(24):re4.
- MIYATAKE N, TAKAHASHI K, WADA J, NISHIKAWA H, MORISHITA A, SUZUKI H, KUNITOMI M, MAKINO H, KIRA S, FUJII M. Changes in serum leptin concentrations in overweight Japanese men after exercise. **Diabetes Obes Metab**. 2004 Sep;6(5):332-7.
- MOZES S, SEFCIKOVA Z, LENHARDT L, RACEK L. Obesity and changes of alkaline phosphatase activity in the small intestine of 40- and 80-day-old rats subjected to early postnatal overfeeding or monosodium glutamate. **Physiol Res**. 2004;53(2):177-86.
- MUOIO, D. M. & DOHM, G. L. Peripheral metabolic actions of leptin. **Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.16, n.4, p.653-666, Dec. 2002.

- NAVEH E, WERMAN MJ, SABO E, NEEMAN I. Defatted avocado pulp reduces body weight and total hepatic fat but increases plasma cholesterol in male rats fed diets with cholesterol. **J Nutr.** 2002; 132: 2015-2018.
- NEDERGAARD J, CANNON B. The 'novel' 'uncoupling' proteins UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions. **Exp Physiol.** 2003 Jan;88(1):65-84.
- NEWBY FD, SYKES MN, DIGIROLAMO M. Regional differences in adipocyte lactate production from glucose. **Am J Physiol.** 1988, v.225, n.18, E716-22.
- PARDINI, D. P. Alterações Hormonais da Mulher Atleta. **Arq Bras Endocrinol Metab,** v.45, n.04, p.343-351, 2001.
- PARKS, E.J & HELLERSTEIN, M. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: Historical perspective and review of biological mechanisms. **American Journal of Clinical Nutrition.** v.71, p. 412-33, 2000.
- PASMAN WJ, SARIS WHM, MULS E, VANSANT G, WESTERTERP-PLANTENGA MS. Effects of exercise training on long-term weight maintenance in weight-reduced men. **Metabolism.** 1999; 48(1):15-21.
- PASTERNAK RC, MCKENNEY JM, BROWN WV, CAHILL E, COHEN JD. Understanding physician and consumer attitudes concerning cholesterol management: results from the National Lipid Association surveys. **Am. J. Cardiol.** 2004 Nov 4;94(9A):9F-15F.
- PERES, W. A. F. & CARMO, G. T. Efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados nas doenças inflamatórias intestinais. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica,** v 13 (1): p 53-60, 1998.
- PETERS JC. The challenge of managing body weight in the modern world. **Asia Pac J Clin Nutr.** 2002 Dec;11 Suppl 8:S714-7.
- PIETNEN, P.; VARTIAINEN, E.; MANNISTO, S. Trends in body mass index and obesity among adults in Finland from 1972 to 1992. **International Journal Obesity.** 20: 144-120, 1996.
- PORTER MP, STANFORD JL. Obesity and the risk of prostate cancer. **Prostate.** 2004 Jul 23.
- PORTILLO MP, SIMON E, GARCIA-CALONGE MA, DEL-BARRIO AS. Effect of high-fat diet on lipolysis in isolated adipocytes from visceral and subcutaneous WAT. **Eur J Nutr** 1999; 38(4):177-82.
- PRENTICE AM & JEBB SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? **Brit. Med. Journal.** 1995; 311:437-439.

RASHID MN, FUENTES F, TOUCHON RC, WEHNER PS. Obesity and the risk for cardiovascular disease. **Prev Cardiol.** 2003 Winter;6(1):42-7.

RANNERIES, C.; BÜLOW, J.; BUEMANN, B.; CHIRSTENSEN, N.J.; MADSEN, J.; ASTRUP, A. Fat metabolism in formerly obese women. **Am. J. Physiol.**, v.274, p.155-61,1998.

RIEBE D, GREENE GW, RUGGIERO L, STILLWELL KM, BLISSMER B, NIGG CR, CALDWELL M. Evaluation of a healthy-lifestyle approach to weight management. **Prev Med.** 2003 Jan;36(1):45-54.

ROBINSON, A. M.;WILLIAMSON,D.H. Control of glucose metabolism in isolated acine of the lactating mammary gland of the rat: effects of oleat on glucose utilization and lipogenesis. **Biochemical Journal**, v.170, p.609-13, 1978.

ROSS MT & RODRIGUEZ DJ. Can nutrition and exercise prevent chronic disease states? Getting back to the basis of healthcare. Part 2: Exercise and physical activity. **Disease Management.** 2000; 3(1): 35-49.

ROSSI EA, VENDRAMINI RC, CARLOS IZ, UEIJI IS, SQUINZARI MM, SILVA JR. SI, VALDEZ GF. Effects of a novel fermented soy product on the serum lipids of hypercholesterolemic rabbit. **Brazilian Cardiol Arch.** 2000; 74 (3): 213-16.

RUBY, B.C.; ROBERGS, R.A. Gender differences in substrate utilisation during exercise. **Sports-Med.** Jun; 17(6): 393-410, 1994.

SANDE, K. & MAHAN, K. Desequilíbrio do peso corpóreo: cuidado nutricional no controle de peso. In: KRAUSE, M.V.; MAHAN, L.K. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.** 7.ed. São Paulo, Roca, 981p., 1991.

SCHWARTZ, M. W.; SEELEY RJ, CAMPFIELD LA, BURN P, BASKIN DG. *et al.* Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. **Journal of Clinical Investigations**, v.98, p.1101-1106, 1996.

SHIBATA S, ODA K, ONODERA-MASUOKA N, MATSUBARA S, KIKUCHI-HAYAKAWA H, ISHIKAWA F, IWABUCHI A, SANSAWA H .Hypocholesterolemic effect of indigestible fraction of Chlorella regularis in cholesterol-fed rats. **J Nutr Sci Vitaminol** (Tokyo). 2001 Dec;47(6):373-7.

SIMKO V, KELLEY RE. Physical exercise modifies the effect of high cholesterol-sucrose feeding in the rat. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol.** 1979; 40(3):145-53.

- SLOWING K, GANADO P, SANZ M, RUIZ E, TEJERINA T. Study of garlic extracts and fractions on cholesterol plasma levels and vascular reactivity in cholesterol-fed rats. **J. Nutr.** 2001, 131: 994S-999S.
- STANBIE, D. *et al.* Acute effects in vivo of anti-insulin serum in rates of fatty acid synthesis and activities of acetyl-coenzyme A carboxilase and pyruvate dehydrogenase in liver and epididymal adipose tissue of feed rats. **Biochemical Journal**, v.160, p.413-6, 1976.
- TAPPY L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.** 2004 Nov;7(6):623-8.
- THORSODOTTIR I, HILL J, RAMEL A. Omega-3 fatty acid supply from milk associates with lower type 2 diabetes in men and coronary heart disease in women. **Prev Med.** 2004 Sep;39(3):630-4.
- TITCHENAL, CA. Exercise and food intake. What is the relationship? **Sports Medicine**, v.6, pg. 135-54, 1988.
- TONKS, D. B. **Quality Control in Clinical Laboratories**, Diagnostic Reagents Division, Ontario, 1970, citado em Diagnóstica Labtest, Sistemas para Diagnóstico, edição fev. 1992.
- TRINDER, R. **Ann. Clin Biochem.**, v 6, p24, 1969, citado em Diagnóstica Labtest, Sistemas para Diagnóstico, edição fev. 1997.
- TULP OL & JONES CT. Effects of increased energy expenditure on weight gain and adiposity in the LA-corpulent rat. **Comp Biochem Physiol A.** 1987; 86(1):67-72.
- TURPEINEN O. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. **Circulation.** 1979 Jan;59(1):1-7.
- UENO N, OH-ISHI S, KIZAKI T, NISHIDA M, OHNO H. Effects of swimming training on brown-adipose-tissue activity in obese ob/ob mice: GDP binding and UCP m-RNA expression. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol.** 1997; 95 (1):92-104.
- VASANKARI TJ, KUJALA UM, VASANKARI TM, AHOTUPA M. Reduced oxidized LDL levels after a 10-month exercise program. **Med. Sci. Sports Exerc.**, 1998; 30(10): 1496-1501.
- VIANNA, F.P.; TENÓRIO, N.M; GUERRA, RLF; ROSSI, E.A.; SOUZA, C.P.; DÂMASO A. R., “Efeitos do Exercício Físico e do Produto Fermentado de Soja sobre o Perfil Lipídico e Adiposidade em Ratos Adultos Hipercolesterolêmicos. Anais do **X Congresso Brasileiro de Obesidade**, V.47, N.4, supl.1, pg. S397, 2003.
- WISERMAN, H. Dietary influences on membrane function: importance in protection against oxidative damage and disease. **J. Nutr. Biochem**, v 7: p 2-15, 1996.

- YAN Y, ZHANG Y, YANG X, HUA Q. Effects of aerobic exercise on regulation of activities of hepatic low density lipoprotein receptor in hypercholesterolemic rats. **Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi**. 1997;13(1): 18-20.
- YANG DW, JIA RH, YANG DP, DING GH, HUANG CX. Dietary hypercholesterolemia aggravates contrast media-induced nephropathy. **Chin Med J (Engl)**. 2004 Apr;117(4):542-6.
- WAJCHENBERG, B.L. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. **Endocrine Reviews**, v.21, n° 6, p.697-738, 2000.
- WAKEFIELD J. Fighting obesity through the built environment. **Environ Health Perspect**. 2004 Aug;112(11):A616-8.
- WILCOX AR. The effects of caffeine and exercise on body weight, fat-pad weight, and fat-cell size. **Med Sci Sports Exerc**. 1982; 14(4):317-21.
- WILLIAMSON, D.H.; ILIC, V.; HUGHES, J. Effects of short-term insulin deficiency on lipogenesis and cholesterol synthesis in rat small intestine and liver *in vivo*. **Biochemistry**, 231: 221-223, 1985.
- WOODY CJ, WEBER SL, LAUBACH HE, INGRAM-WILLEY V, Amini-Alashti P, Sturbaum BA. The effects of chronic exercise on metabolic and reproductive functions in male rats. **Life Sci**. 1998; 62(4):327-32.
- ZULET M A, BARBER A, GARCIN H, HIGUERET P, MARTYNEZ JA. Alterations in Carbohydrate and Lipid Metabolism Induced by a Diet Rich in Coconut Oil and Cholesterol in a Rat Model. **J Am Coll Nutr**. 1999; 18(1): 36-42.