

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 11/06/2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

LOREANA SANCHES SILVEIRA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNO-METABÓLICA EM
MACRÓFAGOS PERITONEAIS DE CAMUNDONGOS
OBESOS: PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO E DO PPAR- γ**

Presidente Prudente

2018

LOREANA SANCHES SILVEIRA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNO-METABÓLICA EM
MACRÓFAGOS PERITONEAIS DE CAMUNDONGOS
OBESOS: PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO E DO PPAR- γ**

Tese apresentada a Faculdade de
Ciência e Tecnologia do Campus de
Presidente Prudente da Universidade
Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Filho, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutor em
Ciências da Motricidade.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Santos de
Lira.

Presidente Prudente
2018

S587a Silveira, Loreana Sanches
Avaliação da resposta imuno-metabólica em macrófagos peritoneais de camundongos obesos: : papel do exercício físico e do PPAR-gamma / Loreana Sanches Silveira. -- Presidente Prudente, 2018
147 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente
Orientador: Fábio Santos de Lira

1. Macrófagos. 2. Obesidade. 3. Exercício Físico. 4. Transcrição gênica. 5. Resposta Imune. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Avaliação da resposta imunometabólica em macrófagos peritoneais de camundongos obesos: papel do exercício físico e do PPAR γ

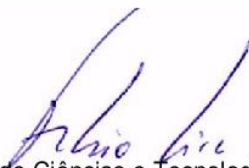
AUTORA: LOREANA SANCHES SILVEIRA

ORIENTADOR: FABIO SANTOS DE LIRA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE , especialidade: Biodinamica da Motricidade Humana pela Comissão Examinadora:

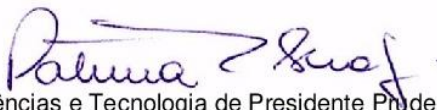
Prof. Dr. FABIO SANTOS DE LIRA

Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP




Profa. Dra. PATRICIA MONTEIRO SERAPHIM

Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente



Prof. Dr. ROMULO ARAÚJO FERNANDES

Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP



Prof. Dr. WILLIAM TADEU LARA FESTUCCIA

Instituto de Ciências Biomédicas / Universidade de São Paulo



Profa. Dra. PATRÍCIA CHIMIN PERANDINI

Departamento de Fundamentos da Educação Física / Universidade Estadual de Londrina



Presidente Prudente, 11 de dezembro de 2018

*Dedico a presente tese aos meus pais,
minha irmã e a todos os estudantes de
pós-graduação.*

*À minha família pelo apoio e aos
estudantes pela admiração.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu gostaria de agradecer a todos aqueles que colaboraram efetivamente para que um dia eu chegasse até aqui.

Aos meus pais por todo o privilégio, nasci em uma família que me deu todo o suporte. À minha irmã por ter sempre apoiado minha decisão de ser professora de educação física. A todos os professores que de alguma forma me inspiraram ou ajudaram. Ao Prof. Fábio Lira que me concedeu esta oportunidade de doutorado e em especial, ao Prof. Zeca o qual sem o apoio e amizade o dia de hoje não seria possível. Aos meus colegas de laboratório que me acolheram e fizeram dessa caminhada muito mais leve e agradável (Lu, Helenão, Camila, Dri, Xandy, Edinho, Tiego, Jeff, Carol e Fran). A todos os professores que abriram as portas dos seus laboratórios pra mim, em especial ao Prof. Willian T. Festuccia, que colaborou imensamente com esse trabalho. A cada camundongo que foi eutanasiado para que esta pesquisa pudesse ser concluída. Às agências de fomento CAPES e FAPESP por todo o apoio financeiro, aos Programas de Ciências da Motricidade e ao Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Agradecer também aos que complementaram minha experiência. Aos Prof. Philip Calder e Prof. Rohan Lewis da Universidade de Southampton onde eu tive o prazer de passar um ano de muito aprendizado e crescimento profissional. Aos amigos que partilhei tão bons momentos e que levarei pela minha vida com muito carinho (Vivian, Stefania, Isabell, Ella, Claudia, Chris, Helena, Annette, Mariela, Jenny, Emma, Brogan, Helen e Carina).

Aos amigos que foram presentes durante esses quase cinco anos, o por todas as trocas de experiências. Kelly e Mariel pelas inúmeras conversas produtivas no corredor de casa, e ao Vitor por sido meu parceiro com todo o fiel significado que esta palavra pode carregar. Minha mais pura gratidão a vocês.

O mérito dessa conquista definitivamente NÃO é exclusivamente meu, eu carrego a colaboração de cada um de vocês na minha jornada, e dizer que esse mérito é MEU estaria tornando natural o fato de muitos infelizmente não terem as mesmas oportunidades que eu tive para ir tão longe.

AGRADECIMENTO ÀS AGÊNCIAS DE FOMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Período 03/2014 a 05/2015.

Agradeço também à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão das bolsas e auxílio financeiro de tamanha importância para o desenvolvimento deste trabalho e produção científica com o auxílio financeiro por meio da Bolsa de Doutorado no País Processo 2014/01246-6 (período de 01/06/2015 a 31/12/2018); e Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE) Processo 2017/08530-0 (período de 17/07/2017 a 13/07/2018).

"É o ego que dá-lhe feridas e te machuca. É o ego que faz você violento, com raiva, com ciúmes, competitivo. É o ego que é continuamente o sentido miserável da vida".

(Osho)

RESUMO

Silveira, L. S. **Avaliação da resposta imuno-metabólica em macrófagos peritoneais de camundongos obesos: papel do exercício físico e do PPAR- γ .** 2018.147 f. Tese (Doutorado em Ciências da Motricidade) – Universidade do Estado de São Paulo UNESP. Presidente Prudente, 2018

O treinamento físico aeróbio é considerado uma terapia para doenças inflamatórias crônicas de baixo grau devido sua resposta anti-inflamatória mediada por células do sistema imunológico. O receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama (PPAR- γ) é capaz de regular a polarização M1 (caráter pró-inflamatório) e M2 (caráter anti-inflamatório), assim como a resposta imunometabólica dos macrófagos. Desta maneira, propusermos na presente tese verificar se a deleção condicional do PPAR- γ em macrófagos teria algum efeito sobre o papel anti-inflamatório do exercício aeróbio moderado. Para testar nossa hipótese, foram utilizadas duas linhagens de animais: PPAR- γ *LyzCre^{+/+}* (KO) e animais controle da mesma ninhada (WT). Cada genótipo foi dividido em 1) dieta controle sedentário; 2) dieta controle e treinamento moderado; 3) dieta hiperlipídica sedentário (HF) e 4) dieta hiperlipídica e treinamento moderado (HFT). O protocolo experimental teve duração de doze semanas, sendo quatro semanas apenas de dieta e oito semanas de dieta e exercício. Foram avaliados o perfil metabólico dos animais e o perfil inflamatório de macrófagos peritoneais e do tecido adiposo subcutâneo (TAS). A deleção do PPAR- γ não afetou a composição corporal ou o desempenho no teste físico em animais alimentados com dieta controle, no entanto o treinamento não apenas proporcionou melhoras metabólicas mas também na resposta imune de animais nocaute. A indução da obesidade promoveu hipertrofia no TAS de animais KO, no entanto o perfil inflamatório não foi exacerbado. Macrófagos peritoneais de animais KO exibiram acentuado ambiente inflamatório após estímulo com LPS. A adoção do programa de treinamento físico aeróbio moderado protegeu ambos os genótipos do ganho de peso, reduziu a ingestão calórica e a hipertrofia do TAS de animais KO. O treinamento físico modulou a produção de citocinas em macrófagos peritoneais, embora a polarização M2 tenha exibido atenuação na ausência de PPAR- γ . Tomados em conjunto, nossos achados demonstram importante papel modulador do fator de transcrição PPAR- γ em marcadores M2 de macrófagos, porém sua deleção não impediu os efeitos anti-inflamatórios mediados pelo exercício físico.

Palavras-chave: exercício físico moderado; sistema imunológico; metabolismo; citocinas; fatores transcricionais.

ABSTRACT

SILVEIRA, L. S. **Evaluation of immuno-metabolic response in peritoneal macrophages of obese mice: role of physical exercise and PPAR- γ** . 2018.147 f. PhD thesis (Movement Science) - São Paulo State University UNESP. Presidente Prudente, 2018

Aerobic physical training is considered a therapy for chronic low-grade inflammatory diseases due to its anti-inflammatory response mediated by immune cells. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) is able to regulate the M1 (pro-inflammatory) and M2 (anti-inflammatory) polarization, as well as the immunometabolic response of macrophages. Thus, we propose in the present thesis to verify whether the conditional deletion of PPAR- γ in macrophages would have any effect on the anti-inflammatory role of moderate aerobic exercise. To test our hypothesis, two animal strains were used: PPAR- γ LyzCre^{+/+} (KO) and littermates control animals (WT). Each genotype was divided into 1) sedentary control diet; 2) control diet and moderate training (T); 3) sedentary high fat diet (HF) and 4) high fat diet and moderate training (HFT). The experimental protocol lasted for 12 weeks, four weeks of diet only and eight weeks of diet and exercise. The metabolic profile of the animals and the inflammatory profile of peritoneal macrophages and subcutaneous adipose tissue (SAT) were evaluated. The PPAR- γ deletion did not affect body composition or physical test performance in control diet fed animals, however the training not only provided metabolic but also the immune response enhancements on knockout animals. The induction of obesity promoted hypertrophy in the SAT, though the inflammatory profile was not exacerbated in KO animals. Peritoneal macrophages of KO animals exhibited a marked inflammatory environment after LPS stimulation. The moderate aerobic training program protected both genotypes from weight gain, reduced caloric intake and hypertrophy of SAT from KO animals. Training modulated cytokine production in peritoneal macrophages, although M2 polarization exhibited attenuation in the absence of PPAR- γ . In summary, our findings demonstrate an important modulatory role of the transcription factor PPAR- γ in macrophages M2 markers, but its deletion did not prevent the exercise-mediated anti-inflammatory effect.

Key words: moderate physical exercise; immune system; metabolism; cytokines; transcriptional factors.

Lista de abreviaturas e siglas

- AAM** macrófagos ativados alternativamente - *alternatively activated macrophages*
- ABCA1** transportador A1 de cassete de ligação de ATP - *ATP-binding cassette transporter A1*
- AGL** ácidos graxos livres
- Akt** proteína quinase B
- ASC** proteína semelhante à partícula associada a apoptose - *Apoptosis-associated Speck-like Protein*
- CAM** macrófagos ativados classicamente - *classicaly activated macrophages* -
- CCL22** ligante quimiocina de forma C-C 22
- CD** cluster de diferenciação
- COL** Colesterol
- CXCL10** quimiocina em forma de C-X-C 10
- GLI** glicose
- GLUT-4** transportador de glicose 4 - *glucose transporter type 4*
- HDL** lipoproteína de alta densidade – *high density lipoprotein*
- HF** hiperlipídica - *high fat*
- HIF1 α** fator indutor de hipóxia 1 alfa - *hypoxia induction factor – 1 alpha*
- IFN- γ** interferon gama
- IKK** I κ B quinase
- IL-10** interleucina 10
- IL-13** interleucina 13
- IL-1ra** receptor antagonista de interleucina 1
- IL-1 β** interleucina 1 beta
- IL-4** interleucina 4
- IL-6** interleucina 6
- IMC** índice de massa corporal
- iNOS** óxido nítrico sintase induzível - *inducible Nitric oxide synthase*
- interferon-gama (IFN- γ)
- IRAK** quinase associada ao receptor de interleucina 1 - *Interleukin-1 receptor-associated kinase* -
- IRF** fator de regulação do IFN - *interferon-regulatory factor*
- IRS-1** receptor de insulina tipo 1 - *insulin receptor type 1*
- KO** nocaute - *knockout*
- LBP** proteína de ligação de lipopolissacarídeos - *lipid binding protein*
- LPS** lipopolissacarídeos
- LXR α** receptor de fígado X alfa - *Liver X receptor alpha (LXR-alpha)*
- M1** macrófagos do tipo 1
- M2** macrófagos do tipo 2
- MAPK** Proteína-quinase ativada por mitógenos - *Mitogen Activated Protein Kinases*
- MCP-1** Proteína quimioatratante de macrófagos 1 - *Monocyte chemoattractant protein-1*
- MMP** matrix de metaloproteinase;
- MSK** proteína quinase ativada por estresse - *mitogen stress activated protein kinase*

MyD88 gene de resposta primária de diferenciação mieloide 88 - *Myeloid differentiation primary response 88*

NEFA ácido graxos não esterificados - *Non-esterified fatty acids*

NFκB fator nuclear kappa B - *nuclear factor kappa B*

NLR receptor do tipo NOD - *nod-like receptor*

NLRP3 receptor do tipo NOD P3 - *nod-like receptor P3*

OMS Organização Mundial da Saúde

PCR reação em cadeia da polimerase - *polymerase chain reaction*

PKA proteína quinase A

PPAR receptor ativado por proliferador peroxissomal - *peroxisome proliferator activated receptor*

PPRE elemento de resposta de proliferação peroxissomal - *peroxisome proliferator response element*

RAR receptor trans ácido retinóico

RI resistência à insulina – *insulin resistance*

ROS espécies reativas de oxigênio - *reactive oxygen species*

RXR receptor 9-cis ácido retinóico

SFB soro fetal bovino

STAT transdutor de sinal e o ativador da transcrição

T2D diabetes tipo 2 - *type 2 diabetes*

TA tecido adiposo

TAG triacilglicerol

TAS tecido adiposo subcutâneo

Th1 linfócitos T helper 1

Th2 linfócitos T helper 2

TLR4 receptor tipo Toll-4 - *toll like receptor 4*

TNFR-6 fator associado a TRAF6 - *TNFR-associated Factor 6*

TNFα fator de necrose tumoral alfa - *tumor necrosis factor*

TRAF fator associado ao receptor de TNF - *TNF receptor-associated factor*

TRIF adaptador contendo o domínio TIR que induz interferon-β - *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β*

TZD tiazolidinedionas

WT tipo selvagem - *wild type*

Lista de Figuras

Figura 1. Desequilíbrio das células do sistema imunológico no tecido adiposo na obesidade.....	20
Figura 2. Características dos diferentes tipos de remodelamento do tecido adiposo. ..	22
Figura 3. Características de macrófagos M1 e M2.....	25
Figura 4. Ativação da via inflamatória, mediada por LPS.	27
Figura 5. Mecanismo de ação do PPAR.....	30
Figura 6. Modelo experimental genético do sistema CreLox	35
Figura 7. Delineamento do estudo.....	38
Figura 8. Características genóticas de camundongos nocaute condicional para PPAR- γ em células mielóides.....	45
Figura 9. Efeito da deleção do PPAR- γ e treinamento sobre o a velocidade máxima atingida no teste máximo em esterira.	46
Figura10. Variáveis de composição corporal dos camundongos WT e KO sedentários e treinados.	46
Figura11. Efeito de deleção de PPAR- γ e do treinamento na ingestão calórica, homeostase glicêmica e resistência à insulina.....	47
Figura12. Efeito de supressão de PPAR- γ sobre variáveis séricas de camundongos sedentários e treinados.....	48
Figura 13. Efeitos do exercício moderado em marcadores de polarização de macrófagos em camundongos com deleção de PPAR- γ em células mielóides (KO) e controles (WT).	49
Figura14. Produção de citocinas por macrófagos peritoneais de camundongos WT e KO sedentários e submetidos ao treinamento, estimulados ou não por LPS (2,5 μ g/mL).	50
Figura 15. Conteúdo de citocinas no tecido adiposo subcutâneo de camundongos WT e KO sedentários e submetidos ao treinamento.	51
Figura 16. Expressão de genes envolvidos em vias inflamatórias em macrófagos peritoneais estimulados ou não por LPS.	52
Figura 17. Variáveis de composição corporal dos camundongos WT e KO submetidos a dieta hiperlipídica.	60
Figura 18. Efeito de deleção de PPAR- γ e da dieta hiperlipídica na ingestão calórica, eficiência energética e leptina no soro.....	61
Figura 19. Efeito de deleção de PPAR- γ e da dieta hiperlipídica na homeostase glicêmica e resistência à insulina..	62
Figura 20. Efeito de supressão de PPAR- γ sobre variáveis séricas de camundongos alimentados com dieta hiperlipídica.....	63
Figura 21. Imagens representativas dos cortes histológicos dos tecidos adiposos subcutâneo, epididimal e retroperitoneal te animais WT e KO controle e alimentados com dieta hiperlipídica.	64
Figura 22. Morfologia dos tecidos adiposos de animais WT e KO alimentados com dieta hiperlipídica.....	65
Figura 23. Conteúdo de citocinas do adipócito isolado do tecido adiposo subcutâneo de camundongos WT e KO submetidos a dieta hiperlipídica.	66

Figura 24. Conteúdo de citocinas no tecido adiposo subcutâneo de camundongos WT e KO alimentados com dieta hiperlipídica..	67
Figura 25. Produção de citocinas por cultura de macrófagos peritoneais de camundongos WT e KO control e submetidos a dieta hiperlipídica, estimulados ou não por LPS (2,5µg/mL)...	68
Figura 26. Teste máximo e marcadores de desempenho em animais WT e KO obesos submetidos ao treinamento aeróbio..	73
Figura 27. Efeito de deleção de PPAR- γ e do treinamento aeróbio em obesos sobre variáveis do consumo alimentar..	74
Figura 28. Variáveis de composição corporal dos camundongos WT e KO obesos submetidos ao treinamento aeróbio..	75
Figura 29. Metabolismo de glicose de animais WT e KO submetidos a dieta hiperlipídica e exercício aeróbio.....	76
Figura 30. Efeito de deleção do PPAR- γ e exercício aeróbio sobre o perfil lipídico e adiponectina no soro de camundongos obesos.	77
Figura 31. Imagens representativas dos cortes histológicos dos tecidos adiposos subcutâneo, epididimal e retroperitoneal corados com eosina e hematoxilina e aumento de 40x.	78
Figura 32. Morfologia dos tecidos adiposos de animais WT e KO alimentados com dieta hiperlipídica e submetidos ao treinamento aeróbio..	79
Figura 33. Caracterização fenotípica de macrófagos por citometria de fluxo. Efeitos da dieta hiperlipídica e do exercício moderado sobre marcadores de polarização de macrófagos infiltrados no tecido adiposo subcutâneo em camundongos com deleção de PPAR- γ (KO) e controles (WT)..	80
Figura 34. Conteúdo de citocinas do adipócito isolado do tecido adiposo subcutâneo de camundongos WT e KO obesos submetidos ao treinamento aeróbio.	81
Figura 35. Conteúdo de citocinas no tecido adiposo subcutâneo de camundongos WT e KO obesos submetidos ao treinamento aeróbio.	82
Figura 36. Caracterização fenotípica de macrófagos por citometria de fluxo. Efeitos da dieta hiperlipídica e do exercício moderado sobre marcadores de polarização de macrófagos peritoneais em camundongos com deleção de PPAR- γ (KO) e controles (WT).	83
Figura 37. Produção de citocinas de macrófagos peritoneais de camundongos obesos WT e KO submetidos ao treinamento aeróbio estimulados ou não por LPS (2,5µg/mL).	84
Figura 38. Expressão de genes envolvidos em vias inflamatórias em macrófagos peritoneais estimulados ou não por LPS..	85

Lista de Quadros

Quadro 1. Informação nutricional das dietas (Porção de 100g).....	37
Quadro 2. Composição da dieta hiperlipídica	37
Quadro 3. Anticorpos utilizados para análise de moléculas de superfície de macrófagos	43
Quadro 4. Primers utilizados para expressão gênica em macrófagos peritoneais.....	44

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
2.1 Obesidade e sistema imunológico.....	19
2.2 Macrófagos peritoneais.....	22
2.3 Inflamação crônica de baixo grau	26
2.4 Exercício físico e PPAR- γ	28
3. OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo Geral.....	32
3.2 Objetivos Específicos	32
4. HIPÓTESE.....	33
5. MATERIAS E MÉTODOS.....	34
5.1 Animais.....	34
5.2 Genotipagem.....	35
5.3 Dieta.....	36
5.4 Protocolo de treinamento	37
5.5 Testes de tolerância à glicose e insulina	38
5.6 Eutanásia e coleta de amostras.....	39
5.7 Análises Plasmáticas.....	40
5.8 Extração de ácidos graxos do fígado	40
5.10 Cultura de macrófagos	40
5.11 Cortes histológicos.....	41
5.12 Purificação de células infiltradas no tecido adiposo e avaliação de fenótipos celulares por citometria de fluxo.....	42
5.13 Isolamento de RNA, transcrição reversa e PCR em tempo real	43
5.14 Análise dos resultados	44
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
6.1 CAPÍTULO 1.....	46
6.1.1 Composição corporal e desempenho não se alteram com a deleção do PPAR- γ em células mieloides	52
6.1.2 Treinamento melhora parâmetros metabólicos	53
6.1.3 Treino restaura resposta imune na ausência de PPAR- γ em células mieloides	53
6.1.4 DISCUSSÃO.....	54
6.2 CAPÍTULO 2.....	60

6.2.1 PPAR- γ parece interferir no remodelamento de tecido adiposo de animais submetidos à dieta hiperlipídica.....	69
6.2.2 Ausência de PPAR- γ no macrófago infiltrado no tecido adiposo subcutâneo apresenta diferentes respostas inflamatórias induzida pela dieta hiperlipídica.....	69
6.2.3 Ausência de PPAR- γ no macrófago intraperitoneal exacerba resposta inflamatória induzida pelo LPS.....	70
6.2.4 DISCUSSÃO.....	71
6.3 CAPÍTULO 3.....	73
6.3.1 Treino físico aeróbio evita ganho de peso exacerbado em ambos genótipos e reduz ingestão calórica apenas em animais KO	86
6.3.2 Treinamento reduz glicemia e insulina em jejum em animais WT alimentados com dieta hiperlipídica	86
6.3.3 Treino evita hipertrofia no tecido adiposo subcutâneo de animais KO	87
6.3.4 Exercício sustenta efeitos anti-inflamatórios em macrófagos peritoneais que apresentaram polarização M2 prejudicada pela ausência de PPAR- γ	88
6.3.5 DISCUSSÃO.....	89
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
8. REFERENCIAS	98
9. ANEXOS.....	109
9.1. Comitê de Ética no Uso de Animais	109
9.2. Artigo Publicado na Cell Biochemistry and Function	111
9.3. Revisão publicada na Eukaryotic Gene Expression	119
9.4. Artigo original publicado na Journal of Cell Physiology	137

1. INTRODUÇÃO

O sedentarismo é considerado importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas de baixo grau, como o diabetes *mellitus* do tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e alguns tipos de câncer [Pedersen, 2009 #1]. Esse fator de risco está associado ao aumento da adiposidade, principalmente visceral, apontada como elo com o desenvolvimento dessas doenças. Desde a década de 90, já incitavam a presença de citocinas pró-inflamatórias, como o caso do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em células do tecido adiposo, e sua participação no processo de resistência à insulina, causado pela deficiência na sua sinalização, especialmente no receptor IRS-1, e no seu transportador GLUT-4 (HOTAMISLIGIL ET AL., 1994).

Em resposta a este estímulo inflamatório, o sistema imunológico inato, com função de combate a agentes estressores (bactéria, vírus, etc.), também pode promover respostas a estes estímulos endógenos, geradas por uma combinação de sinais inflamatórios sistêmicos ou por respostas específicas do tecido ao excesso de nutrientes (LUMENG, 2013; LEE & LEE, 2014). Os macrófagos, células imunocompetentes que fazem parte do sistema inato de defesa, possuem uma subpopulação localizada no tecido adiposo, mesmo em situações de ausência da inflamação. No entanto, como consequência de sinais inflamatórios e metabólicos, ocorre aumento no número de macrófagos infiltrados no tecido adiposo (GORDON & TAYLOR, 2005). Em estado de quebra da homeostase causada por um ambiente inflamatório, por exemplo, podem ocorrer alterações fenotípicas desses macrófagos, que deixam de apresentar características anti-inflamatórias como as apresentadas no tecido adiposo de sujeitos eutróficos, tornando-se pró-inflamatórios (LUMENG ET AL., 2007a; RIGAMONTI ET AL., 2008; LEE & LEE, 2014).

A capacidade de mudança no fenótipo de macrófagos do tipo 1 (clássico) para o tipo 2 (alternativo) está relacionada à atividade da família de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ) (ODEGAARD ET AL., 2007), acreditando-se também ser um dos responsáveis pela resistência à insulina sistêmica em obesos via proteína quimioatraente de monócitos do tipo 1 (MCP-1) (KAMEI ET AL., 2006). No que diz respeito a alterações metabólicas, sabe-se que a polarização de macrófagos M1 está relacionada ao aumento no metabolismo glicolítico devido à necessidade de consumo energético imediato (BISWAS & MANTOVANI, 2012), e diminuição da oxidação de ácidos graxos (ODEGAARD & CHAWLA, 2011).

Em 2010, Kawanishi e colaboradores demonstraram que animais obesos treinados exibiram capacidade de alterar o fenótipo de macrófagos do tecido adiposo de M1 para M2 (KAWANISHI ET AL., 2010). Os efeitos benéficos do treinamento aeróbio moderado (~65-70% VO₂max) sobre a prevenção ou tratamento da inflamação crônica de baixo grau, são promissores (PETERSEN & PEDERSEN, 2005, Lira, 2010 #15; LIRA ET AL., 2012), no entanto, os mecanismos moleculares pelo quais o treinamento físico aeróbio moderado é capaz de induzir redução da resposta inflamatória crônica são incipientes.

Há indícios que mostram o papel fundamental do PPAR- γ como importante regulador dessa resposta anti-inflamatória, nos macrófagos, assim como a relevância desse tipo celular na manutenção do grau de inflamação em doenças metabólicas como a obesidade e o diabetes tipo 2 (T2D).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclusão 1. Com base nos dados aqui apresentados, sugere-se que a deleção do PPAR- γ em macrófagos não afetou a composição corporal ou o desempenho físico em animais alimentados com dieta controle, no entanto o treinamento não apenas proporcionou melhoras metabólicas mas também na resposta imune de animais nocaute.

Conclusão 2. A indução da obesidade gerou uma maior hipertrofia em TAS de animais KO, contudo a inflamação nesse tecido não foi exacerbada. Já macrófagos peritoneais de animais KO HF mostraram-se mais susceptíveis ao estado inflamatório após estímulo com LPS.

Conclusão 3. E por fim o treino aeróbico moderado protegeu ambos os genótipos do ganho de peso, além de reduzir a ingestão calórica e a hipertrofia do TAS de animais KO. Além disso, parecer haver diferentes respostas na polarização de macrófagos de acordo com o ambiente (peritônio ou TA) em que se encontram. O exercício ainda foi capaz de sustentar seu perfil anti-inflamatório em macrófagos peritoneais com polarização M2 prejudicada pela ausência de PPAR- γ via redução na expressão do gene TLR-4

Conclusão geral. A deleção do PPAR- γ em macrófagos de animais obesos reduziu marcadores M2 sem impedir o efeito anti-inflamatório na produção de citocinas mediado pelo exercício físico. Este efeito foi mantido possivelmente via redução na expressão de TLR-4 nos macrófagos.

8. REFERENCIAS

- AHN, N..KIM, K. Combined influence of dietary restriction and treadmill running on MCP-1 and the expression of oxidative stress-related mRNA in the adipose tissue in obese mice. **J Exerc Nutrition Biochem**, v. 18, n. 3, p. 311-8, 2014.
- ALP, P. R.; NEWSHOLME, E. A..ZAMMIT, V. A. Activities of citrate synthase and NAD⁺-linked and NADP⁺-linked isocitrate dehydrogenase in muscle from vertebrates and invertebrates. **Biochem J**, v. 154, n. 3, p. 689-700, 1976.
- ASTAPOVA, O..LEFF, T. Adiponectin and PPARgamma: cooperative and interdependent actions of two key regulators of metabolism. **Vitam Horm**, v. 90, p. 143-62, 2012.
- AYONRINDE, O. T.; OLYNYK, J. K.; BEILIN, L. J. et al. Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 800-9, 2011.
- BACURAU, A. V.; BELMONTE, M. A.; NAVARRO, F. et al. Effect of a high-intensity exercise training on the metabolism and function of macrophages and lymphocytes of walker 256 tumor bearing rats. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 232, n. 10, p. 1289-99, 2007.
- BACURAU, R. F.; NAVARRO, F.; BASSIT, R. A. et al. Does exercise training interfere with the effects of L-carnitine supplementation? **Nutrition**, v. 19, n. 4, p. 337-41, 2003.
- BALTGALVIS, K. A.; WHITE, K.; LI, W. et al. Exercise performance and peripheral vascular insufficiency improve with AMPK activation in high-fat diet-fed mice. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 306, n. 8, p. H1128-45, 2014.
- BAO, P.; LIU, G..WEI, Y. Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. **Int J Clin Exp Med**, v. 8, n. 8, p. 13491-9, 2015.
- BARTON, G. M..MEDZHITOV, R. Toll-like receptor signaling pathways. **Science**, v. 300, n. 5625, p. 1524-5, 2003.
- BERGMEYER, H. U. Standardization of the reaction temperature for the determination of enzyme activity. **Z Klin Chem Klin Biochem**, v. 11, n. 1, p. 39-45, 1973.
- BISWAS, S. K..MANTOVANI, A. Orchestration of metabolism by macrophages. **Cell Metab**, v. 15, n. 4, p. 432-7, 2012.
- BONORA, E.; MOGHETTI, P.; ZANCANARO, C. et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 68, n. 2, p. 374-8, 1989.

BOONSTRA, A.; RAJSBAUM, R.; HOLMAN, M. et al. Macrophages and myeloid dendritic cells, but not plasmacytoid dendritic cells, produce IL-10 in response to MyD88- and TRIF-dependent TLR signals, and TLR-independent signals. **J Immunol**, v. 177, n. 11, p. 7551-8, 2006.

BOSENBERG, A. T.; BROCK-UTNE, J. G.; GAFFIN, S. L. et al. Strenuous exercise causes systemic endotoxemia. **J Appl Physiol (1985)**, v. 65, n. 1, p. 106-8, 1988.

BUTCHER, L. R.; THOMAS, A.; BACKX, K. et al. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 7, p. 1263-70, 2008.

CANI, P. D.; AMAR, J.; IGLESIAS, M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes**, v. 56, n. 7, p. 1761-72, 2007.

CANI, P. D.; BIBILONI, R.; KNAUF, C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. **Diabetes**, v. 57, n. 6, p. 1470-81, 2008.

CARLING, D.; THORNTON, C.; WOODS, A. et al. AMP-activated protein kinase: new regulation, new roles? **Biochem J**, v. 445, n. 1, p. 11-27, 2012.

CAVALCANTE-SILVA, L. H.; GALVAO, J. G.; DA SILVA, J. S. et al. Obesity-Driven Gut Microbiota Inflammatory Pathways to Metabolic Syndrome. **Front Physiol**, v. 6, p. 341, 2015.

CECILIO, C. A.; COSTA, E. H.; SIMIONI, P. U. et al. Aging alters the production of iNOS, arginase and cytokines in murine macrophages. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n. 7, p. 671-81, 2011.

CHAWLA, A.; BARAK, Y.; NAGY, L. et al. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. **Nat Med**, v. 7, n. 1, p. 48-52, 2001.

CHEN, Z. P.; STEPHENS, T. J.; MURTHY, S. et al. Effect of exercise intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans. **Diabetes**, v. 52, n. 9, p. 2205-12, 2003.

CHINETTI, G.; GRIGLIO, S.; ANTONUCCI, M. et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. **J Biol Chem**, v. 273, n. 40, p. 25573-80, 1998.

CHOE, S. S.; HUH, J. Y.; HWANG, I. J. et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 7, p. 30, 2016.

CHOMCZYNSKI, P.; SACCHI, N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. **Anal Biochem**, v. 162, n. 1, p. 156-9, 1987.

- CINTI, S.; MITCHELL, G.; BARBATELLI, G. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **J Lipid Res**, v. 46, n. 11, p. 2347-55, 2005.
- COHN, Z. A. Determinants of infection in the peritoneal cavity. I. Response to and fate of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus albus* in the mouse. **Yale J Biol Med**, v. 35, p. 12-28, 1962.
- DA LUZ, G.; FREDERICO, M. J.; DA SILVA, S. et al. Endurance exercise training ameliorates insulin resistance and reticulum stress in adipose and hepatic tissue in obese rats. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, n. 9, p. 2015-23, 2011.
- DE VOS, P.; LEFEBVRE, A. M.; MILLER, S. G. et al. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. **J Clin Invest**, v. 98, n. 4, p. 1004-9, 1996.
- DICKINSON, S.; HANCOCK, D. P.; PETOCZ, P. et al. High-glycemic index carbohydrate increases nuclear factor-kappaB activation in mononuclear cells of young, lean healthy subjects. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 5, p. 1188-93, 2008.
- DOUGLAS, S. D.; MUSSON, R. A. Phagocytic defects--monocytes/macrophages. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 40, n. 1, p. 62-8, 1986.
- ESPOSITO, K.; PONTILLO, A.; CIOTOLA, M. et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 8, p. 3864-6, 2002.
- FARIAS, J. M.; MAGGI, R. M.; TROMM, C. B. et al. Exercise training performed simultaneously to a high-fat diet reduces the degree of insulin resistance and improves adiponectin/APPL1 protein levels in mice. **Lipids Health Dis**, v. 11, p. 134, 2012.
- FOLCH, J.; LEES, M.; SLOANE STANLEY, G. H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. **J Biol Chem**, v. 226, n. 1, p. 497-509, 1957.
- FUJIWARA, T.; HORIKOSHI, H. Troglitazone and related compounds: therapeutic potential beyond diabetes. **Life Sci**, v. 67, n. 20, p. 2405-16, 2000.
- GALVAN-PENA, S.; O'NEILL, L. A. Metabolic reprogramming in macrophage polarization. **Front Immunol**, v. 5, p. 420, 2014.
- GAO, D.; MADI, M.; DING, C. et al. Interleukin-1beta mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in human primary adipocytes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 307, n. 3, p. E289-304, 2014.
- GOH, J.; GOH, K. P.; ABBASI, A. Exercise and Adipose Tissue Macrophages: New Frontiers in Obesity Research? **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 7, p. 65, 2016.
- GOLLISCH, K. S.; BRANDAUER, J.; JESSEN, N. et al. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal- and high-fat diet-fed rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 297, n. 2, p. E495-504, 2009.

GORDON, S..TAYLOR, P. R. Monocyte and macrophage heterogeneity. **Nat Rev Immunol**, v. 5, n. 12, p. 953-64, 2005.

GUILLEMIN, G. J..BREW, B. J. Microglia, macrophages, perivascular macrophages, and pericytes: a review of function and identification. **J Leukoc Biol**, v. 75, n. 3, p. 388-97, 2004.

HAO, N. B.; LU, M. H.; FAN, Y. H. et al. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. **Clin Dev Immunol**, v. 2012, p. 948098, 2012.

HIRSCH, J. G. Immunity to infectious diseases: review of some concepts of Metchnikoff. **Bacteriol Rev**, v. 23, n. 2, p. 48-60, 1959.

HOTAMISLIGIL, G. S.; BUDAVARI, A.; MURRAY, D. et al. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. **J Clin Invest**, v. 94, n. 4, p. 1543-9, 1994.

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

HUANG, Z.; YANG, Y.; JIANG, Y. et al. Anti-tumor immune responses of tumor-associated macrophages via toll-like receptor 4 triggered by cationic polymers. **Biomaterials**, v. 34, n. 3, p. 746-55, 2013.

HUGHES, V. A.; FIATARONE, M. A.; FIELDING, R. A. et al. Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. **Am J Physiol**, v. 264, n. 6 Pt 1, p. E855-62, 1993.

ISIDRO, R. A..APPLEYARD, C. B. Colonic macrophage polarization in homeostasis, inflammation, and cancer. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 311, n. 1, p. G59-73, 2016.

ITALIANI, P..BORASCHI, D. New Insights Into Tissue Macrophages: From Their Origin to the Development of Memory. **Immune Netw**, v. 15, n. 4, p. 167-76, 2015.

IYER, S. S.; GHAFARI, A. A..CHENG, G. Lipopolysaccharide-mediated IL-10 transcriptional regulation requires sequential induction of type I IFNs and IL-27 in macrophages. **J Immunol**, v. 185, n. 11, p. 6599-607, 2010.

JOHANSEN, K. L..PAINTER, P. Exercise in individuals with CKD. **Am J Kidney Dis**, v. 59, n. 1, p. 126-34, 2012.

JOHNSON, B. A.; WILSON, E. M.; LI, Y. et al. Ligand-induced stabilization of PPARgamma monitored by NMR spectroscopy: implications for nuclear receptor activation. **J Mol Biol**, v. 298, n. 2, p. 187-94, 2000.

JONES, J. R.; BARRICK, C.; KIM, K. A. et al. Deletion of PPARgamma in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 102, n. 17, p. 6207-12, 2005.

KAMEI, N.; TOBE, K.; SUZUKI, R. et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. **J Biol Chem**, v. 281, n. 36, p. 26602-14, 2006.

KARHU, E.; FORSGARD, R. A.; ALANKO, L. et al. Exercise and gastrointestinal symptoms: running-induced changes in intestinal permeability and markers of gastrointestinal function in asymptomatic and symptomatic runners. **Eur J Appl Physiol**, v. 117, n. 12, p. 2519-2526, 2017.

KAWANISHI, N.; YANO, H.; YOKOGAWA, Y. et al. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. **Exerc Immunol Rev**, v. 16, p. 105-18, 2010.

KESHEL, T. E.; COKER, R. H. Exercise Training and Insulin Resistance: A Current Review. **J Obes Weight Loss Ther**, v. 5, n. Suppl 5, 2015.

KHARRAZ, Y.; GUERRA, J.; MANN, C. J. et al. Macrophage plasticity and the role of inflammation in skeletal muscle repair. **Mediators Inflamm**, v. 2013, p. 491497, 2013.

KJOBSTED, R.; MUNK-HANSEN, N.; BIRK, J. B. et al. Enhanced Muscle Insulin Sensitivity After Contraction/Exercise Is Mediated by AMPK. **Diabetes**, v. 66, n. 3, p. 598-612, 2017.

KLOK, M. D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. **Obes Rev**, v. 8, n. 1, p. 21-34, 2007.

KOLACZKOWSKA, E.; KOZIOL, A.; PLYTYCZ, B. et al. Inflammatory macrophages, and not only neutrophils, die by apoptosis during acute peritonitis. **Immunobiology**, v. 215, n. 6, p. 492-504, 2010.

KONOPKA, A. R.; HARBER, M. P. Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 42, n. 2, p. 53-61, 2014.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 635-43, 2000.

KOSTELI, A.; SUGARU, E.; HAEMMERLE, G. et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 120, n. 10, p. 3466-79, 2010.

KURAUTI, M. A.; COSTA-JUNIOR, J. M.; FERREIRA, S. M. et al. Acute exercise restores insulin clearance in diet-induced obese mice. **J Endocrinol**, v. 229, n. 3, p. 221-32, 2016.

- LAWRENCE, T..NATOLI, G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 11, p. 750-61, 2011.
- LEE, B. C..LEE, J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. **Biochim Biophys Acta**, v. 1842, n. 3, p. 446-62, 2014.
- LEE, J. Y.; SOHN, K. H.; RHEE, S. H. et al. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. **J Biol Chem**, v. 276, n. 20, p. 16683-9, 2001.
- LEHRKE, M..LAZAR, M. A. The many faces of PPARgamma. **Cell**, v. 123, n. 6, p. 993-9, 2005.
- LINDEN, M. A.; PINCU, Y.; MARTIN, S. A. et al. Moderate exercise training provides modest protection against adipose tissue inflammatory gene expression in response to high-fat feeding. **Physiol Rep**, v. 2, n. 7, 2014.
- LIRA, F. S.; CARNEVALI, L. C., JR.; ZANCHI, N. E. et al. Exercise intensity modulation of hepatic lipid metabolism. **J Nutr Metab**, v. 2012, p. 809576, 2012.
- LIVAK, K. J..SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402-8, 2001.
- LUMENG, C. N. Innate immune activation in obesity. **Mol Aspects Med**, v. 34, n. 1, p. 12-29, 2013.
- LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L..SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J Clin Invest**, v. 117, n. 1, p. 175-84, 2007a.
- LUMENG, C. N.; DEYOUNG, S. M.; BODZIN, J. L. et al. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. **Diabetes**, v. 56, n. 1, p. 16-23, 2007b.
- LUMENG, C. N..SALTIEL, A. R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **J Clin Invest**, v. 121, n. 6, p. 2111-7, 2011.
- LYNGSO, D.; SIMONSEN, L..BULOW, J. Interleukin-6 production in human subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. **J Physiol**, v. 543, n. Pt 1, p. 373-8, 2002.
- MAEDA, N.; TAKAHASHI, M.; FUNAHASHI, T. et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. **Diabetes**, v. 50, n. 9, p. 2094-9, 2001.
- MANTOVANI, A.; SICA, A.; SOZZANI, S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. **Trends Immunol**, v. 25, n. 12, p. 677-86, 2004.

MARDARE, C.; KRUGER, K.; LIEBISCH, G. et al. Endurance and Resistance Training Affect High Fat Diet-Induced Increase of Ceramides, Inflammasome Expression, and Systemic Inflammation in Mice. **J Diabetes Res**, v. 2016, p. 4536470, 2016.

MARTINEZ, F. O..GORDON, S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. **F1000Prime Rep**, v. 6, p. 13, 2014.

MELZER, K.; KAYSER, B.; SARIS, W. H. et al. Effects of physical activity on food intake. **Clin Nutr**, v. 24, n. 6, p. 885-95, 2005.

MILLS, E. L..O'NEILL, L. A. Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory signal. **Eur J Immunol**, v. 46, n. 1, p. 13-21, 2016.

MORAN-SALVADOR, E.; LOPEZ-PARRA, M.; GARCIA-ALONSO, V. et al. Role for PPARgamma in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte- and macrophage-specific conditional knockouts. **FASEB J**, v. 25, n. 8, p. 2538-50, 2011.

MUNDER, M.; MALLO, M.; EICHMANN, K. et al. Murine macrophages secrete interferon gamma upon combined stimulation with interleukin (IL)-12 and IL-18: A novel pathway of autocrine macrophage activation. **J Exp Med**, v. 187, n. 12, p. 2103-8, 1998.

MURAO, K.; IMACHI, H.; MOMOI, A. et al. Thiazolidinedione inhibits the production of monocyte chemoattractant protein-1 in cytokine-treated human vascular endothelial cells. **FEBS Lett**, v. 454, n. 1-2, p. 27-30, 1999.

NGUYEN, M. T.; CHEN, A.; LU, W. J. et al. Regulation of chemokine and chemokine receptor expression by PPARgamma in adipocytes and macrophages. **PLoS One**, v. 7, n. 4, p. e34976, 2012.

NIEMAN, D. C..NEHLSSEN-CANNARELLA, S. L. The immune response to exercise. *Seminars in hematology*, 1994. p.166-179.

NIU, Y.; YUAN, H..FU, L. Aerobic exercise's reversal of insulin resistance by activating AMPKalpha-ACC-CPT1 signaling in the skeletal muscle of C57BL/6 mice. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 20, n. 5, p. 370-80, 2010.

ODEGAARD, J. I..CHAWLA, A. Alternative macrophage activation and metabolism. **Annu Rev Pathol**, v. 6, p. 275-97, 2011.

ODEGAARD, J. I.; RICARDO-GONZALEZ, R. R.; GOFORTH, M. H. et al. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. **Nature**, v. 447, n. 7148, p. 1116-20, 2007.

PALAVRA, F.; REIS, F.; MARADO, D. et al. **Biomarkers of Cardiometabolic Risk, Inflammation and Disease**: Springer International Publishing Switzerland 2015.

- PAUKKERI, E. L.; LEPPANEN, T.; LINDHOLM, M. et al. Anti-inflammatory properties of a dual PPAR γ /alpha agonist muraglitazar in in vitro and in vivo models. **Arthritis Res Ther**, v. 15, n. 2, p. R51, 2013.
- PELLEGRIN, M.; AUBERT, J. F.; BOUZOURENE, K. et al. Voluntary Exercise Stabilizes Established Angiotensin II-Dependent Atherosclerosis in Mice through Systemic Anti-Inflammatory Effects. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0143536, 2015.
- PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol** (1985), v. 98, n. 4, p. 1154-62, 2005.
- PLUTZKY, J. The potential role of peroxisome proliferator-activated receptors on inflammation in type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. **Am J Cardiol**, v. 92, n. 4A, p. 34J-41J, 2003.
- RICHTER, E. A.; HARGREAVES, M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. **Physiol Rev**, v. 93, n. 3, p. 993-1017, 2013.
- RIGAMONTI, E.; FONTAINE, C.; LEFEBVRE, B. et al. Induction of CXCR2 receptor by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human macrophages. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 28, n. 5, p. 932-9, 2008.
- RINGSEIS, R.; EDER, K.; MOOREN, F. C. et al. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. **Exerc Immunol Rev**, v. 21, p. 58-68, 2015.
- RIPPE, B. A three-pore model of peritoneal transport. **Perit Dial Int**, v. 13 Suppl 2, p. S35-8, 1993.
- ROSEN, E. D.; HSU, C. H.; WANG, X. et al. C/EBPalpha induces adipogenesis through PPARgamma: a unified pathway. **Genes Dev**, v. 16, n. 1, p. 22-6, 2002.
- ROSEN, E. D.; WALKEY, C. J.; PUIGSERVER, P. et al. Transcriptional regulation of adipogenesis. **Genes Dev**, v. 14, n. 11, p. 1293-307, 2000.
- RUFFINO, J. S.; DAVIES, N. A.; MORRIS, K. et al. Moderate-intensity exercise alters markers of alternative activation in circulating monocytes in females: a putative role for PPARgamma. **Eur J Appl Physiol**, v. 116, n. 9, p. 1671-82, 2016.
- SAG, D.; CARLING, D.; STOUT, R. D. et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype. **J Immunol**, v. 181, n. 12, p. 8633-41, 2008.
- SARTIPY, P.; LOSKUTOFF, D. J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 100, n. 12, p. 7265-70, 2003.
- SCHINDELIN, J.; ARGANDA-CARRERAS, I.; FRISE, E. et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. **Nat Methods**, v. 9, n. 7, p. 676-82, 2012.

SCHIPPER, H. S.; PRAKKEN, B.; KALKHOVEN, E. et al. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. **Trends Endocrinol Metab**, v. 23, n. 8, p. 407-15, 2012.

SILVEIRA, L. S.; PIMENTEL, G. D.; SOUZA, C. O. et al. Effect of an acute moderate-exercise session on metabolic and inflammatory profile of PPAR-alpha knockout mice. **Cell Biochem Funct**, v. 35, n. 8, p. 510-517, 2017.

SIMPSON, K. A..SINGH, M. A. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. **Obesity (Silver Spring)**, v. 16, n. 2, p. 241-56, 2008.

SPIEGELMAN, B. M..HOTAMISLIGIL, G. S. Through thick and thin: wasting, obesity, and TNF alpha. **Cell**, v. 73, n. 4, p. 625-7, 1993.

STIENSTRA, R.; DUVAL, C.; MULLER, M. et al. PPARs, Obesity, and Inflammation. **PPAR Res**, v. 2007, p. 95974, 2007.

SUGANAMI, T.; TANIMOTO-KOYAMA, K.; NISHIDA, J. et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 27, n. 1, p. 84-91, 2007.

SUN, K.; KUSMINSKI, C. M..SCHERER, P. E. Adipose tissue remodeling and obesity. **J Clin Invest**, v. 121, n. 6, p. 2094-101, 2011.

TAKEDA, K..AKIRA, S. TLR signaling pathways. **Semin Immunol**, v. 16, n. 1, p. 3-9, 2004.

TAKEUCHI, O..AKIRA, S. Toll-like receptors; their physiological role and signal transduction system. **Int Immunopharmacol**, v. 1, n. 4, p. 625-35, 2001.

THOMAS, A. W.; DAVIES, N. A.; MOIR, H. et al. Exercise-associated generation of PPARgamma ligands activates PPARgamma signaling events and upregulates genes related to lipid metabolism. **J Appl Physiol (1985)**, v. 112, n. 5, p. 806-15, 2012.

TRAYHURN, P.; WANG, B..WOOD, I. S. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? **Br J Nutr**, v. 100, n. 2, p. 227-35, 2008.

TURCHYN, L. R.; BAGINSKI, T. J.; RENKIEWICZ, R. R. et al. Phenotypic and functional analysis of murine resident and induced peritoneal macrophages. **Comp Med**, v. 57, n. 6, p. 574-80, 2007.

ULLUM, H.; HAAHR, P. M.; DIAMANT, M. et al. Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, or TNF-alpha pre-mRNA in BMNC. **J Appl Physiol (1985)**, v. 77, n. 1, p. 93-7, 1994.

VAN PELT, D. W.; GUTH, L. M..HOROWITZ, J. F. Aerobic exercise elevates markers of angiogenesis and macrophage IL-6 gene expression in the subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese adults. **J Appl Physiol (1985)**, v. 123, n. 5, p. 1150-1159, 2017.

VAN WIJCK, K.; LENAERTS, K.; GROOTJANS, J. et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 303, n. 2, p. G155-68, 2012.

VANDANMAGSAR, B.; YOUM, Y. H.; RAVUSSIN, A. et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. **Nat Med**, v. 17, n. 2, p. 179-88, 2011.

VIGITEL, M. D. S. B. **Vigitel Brasil 2017: saúde suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde.: 140 p. 2017.

WALSH, N. P.; GLEESON, M.; PYNE, D. B. et al. Position statement. Part two: Maintaining immune health. **Exerc Immunol Rev**, v. 17, p. 64-103, 2011.

WANG, F.; MULLICAN, S. E.; DISPIRITO, J. R. et al. Lipoatrophy and severe metabolic disturbance in mice with fat-specific deletion of PPARgamma. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 110, n. 46, p. 18656-61, 2013.

WANG, L.; CHEN, K.; LIU, K. et al. DHA inhibited AGEs-induced retinal microglia activation via suppression of the PPARgamma/NFkappaB pathway and reduction of signal transducers in the AGEs/RAGE axis recruitment into lipid rafts. **Neurochem Res**, v. 40, n. 4, p. 713-22, 2015.

WEISBERG, S. P.; MCCANN, D.; DESAI, M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1796-808, 2003.

WESTERBACKA, J.; CORNER, A.; KOLAK, M. et al. Insulin regulation of MCP-1 in human adipose tissue of obese and lean women. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 294, n. 5, p. E841-5, 2008.

WHO. Reducing cardiovascular disease risk with exercise. **J Cardiovasc Nurs**, v. 30, n. 1, p. 3-4, 2015.

WOODS, S. P.; MORGAN, E. E.; MARQUIE-BECK, J. et al. Markers of macrophage activation and axonal injury are associated with prospective memory in HIV-1 disease. **Cogn Behav Neurol**, v. 19, n. 4, p. 217-21, 2006.

YAKEU, G.; BUTCHER, L.; ISA, S. et al. Low-intensity exercise enhances expression of markers of alternative activation in circulating leukocytes: roles of PPARgamma and Th2 cytokines. **Atherosclerosis**, v. 212, n. 2, p. 668-73, 2010.

YANG, B.; BROWN, K. K.; CHEN, L. et al. Serum adiponectin as a biomarker for in vivo PPARgamma activation and PPARgamma agonist-induced efficacy on insulin sensitization/lipid lowering in rats. **BMC Pharmacol**, v. 4, p. 23, 2004.

YUDKIN, J. S. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. **Horm Metab Res**, v. 39, n. 10, p. 707-9, 2007.

ZHANG, X.; GONCALVES, R..MOSSER, D. M. The isolation and characterization of murine macrophages. **Curr Protoc Immunol**, v. Chapter 14 Unit 14.1, p. 1-18, 2008.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-32, 1994.