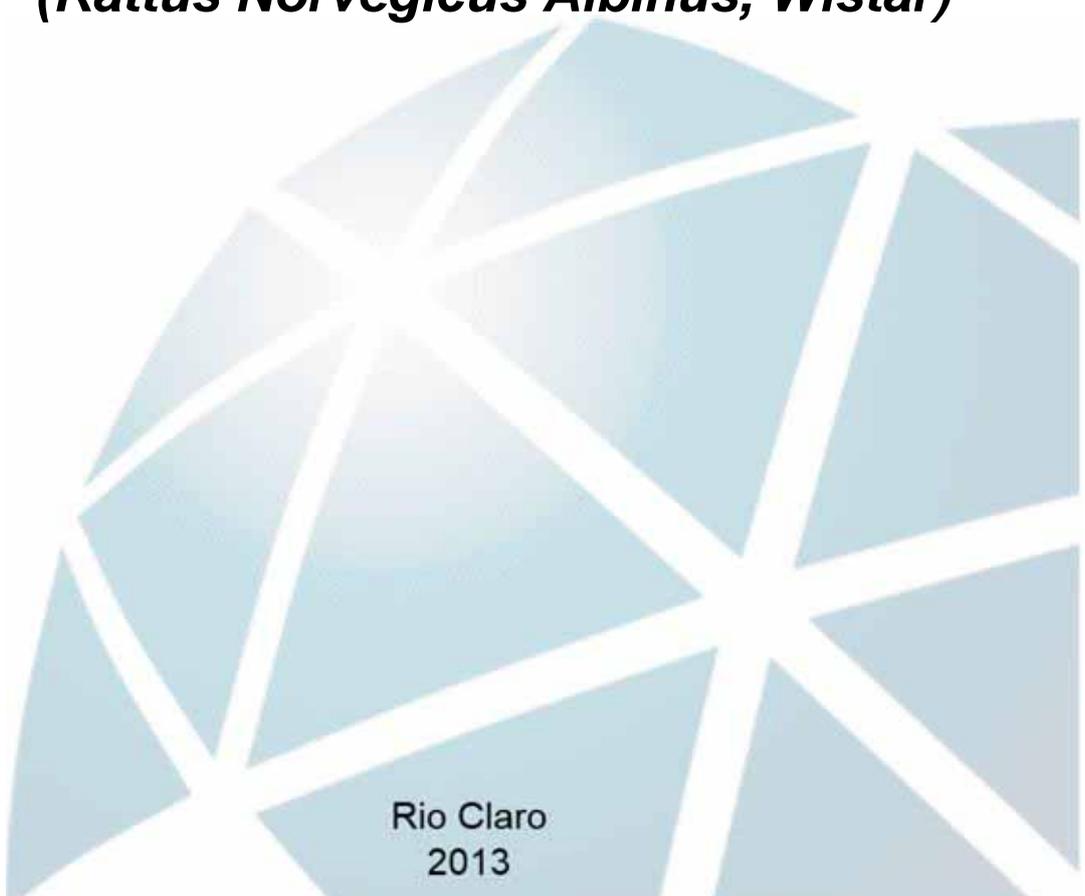

EDUCAÇÃO FÍSICA

AMANDA CHRISTINE DA SILVA SPONTON

**TREINAMENTO AERÓBIO NA PREVENÇÃO
DE ALTERAÇÕES CARDÍACAS
DECORRENTES DA OBESIDADE EM RATOS
(*Rattus Norvegicus Albinus, Wistar*)**



Rio Claro
2013

AMANDA CHRISTINE DA SILVA SPONTON

TREINAMENTO AERÓBIO NA PREVENÇÃO DE ALTERAÇÕES
CARDÍACAS DECORRENTES DA OBESIDADE EM RATOS (*RATTUS
NORVEGICUS ALBINUS, WISTAR*)

Orientador: EDUARDO KOKUBUN

Co-orientador: LEANDRO PEREIRA DE MOURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Biociências da Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” -
Câmpus de Rio Claro, para obtenção do grau de
Bacharela em Educação Física.

Rio Claro
2013

Sponton, Amanda Christine da Silva
796.077 Treinamento aeróbio na prevenção de alterações cardíacas
S765t decorrentes da obesidade em ratos (*rattus norvegicus albinus
wistar*) / Amanda
Christine da Silva Sponton. - Rio Claro, 2013
52 f. : il. + 01 CD-ROM

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Educação
Física) -
Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio
Claro
Orientador: Eduardo Kokubun
Coorientador: Leandro Pereira de Moura

1. Esportes - Treinamento técnico. 2. Obesidade. 3. Fisiologia.
I. Título.

TREINAMENTO AERÓBIO NA PREVENÇÃO DE ALTERAÇÕES CARDÍACAS DECORRENTES DA OBESIDADE EM RATOS (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar)

Resumo

A obesidade é um problema de saúde pública mundial e está fortemente associada à doença cardíaca isquêmica, aterosclerose, hipertensão arterial, entre outros problemas cardiovasculares. Na atualidade, o tratamento sugerido para as doenças cardiovasculares, comumente decorrentes da obesidade, consiste na diminuição da ingestão de gordura aliada à atividade física. Contudo, pouco se sabe quanto aos protocolos de treinamento mais adequados para a prevenção ou tratamento dessas doenças. O presente estudo objetivou analisar os efeitos do exercício físico na intensidade de 80% do limiar anaeróbio (LAn) sobre os aspectos bioquímicos cardíacos de ratos obesos. Para a indução da obesidade, os animais, a partir dos 90 dias de idade, foram mantidos com dieta hiperlipídica/hipercalórica (35% de gordura animal/vegetal) e os animais controles, mantidos com dieta balanceada (AIN-93M). Todos os animais pertencentes ao grupo treinado foram submetidos a testes de lactato mínimo para a identificação do limiar anaeróbio (LAn) durante exercício de natação, treinando desde os 28 dias de idade até aos 90 dias em intensidade equivalente a 80% do LAn 1 h/dia, 5 dias/semana. Depois dos 90 dias uma parte dos animais treinados interrompeu o treinamento ficando em observação até o final do experimento (150 dias de idade). Os demais animais permaneceram sedentários ao longo de todo o experimento. Foram analisados: peso corporal, tolerância à glicose e à insulina (TTGo e TTI), perfil lipídico sérico (colesterol total, triglicerídeos, AGL e HDL), concentrações séricas de glicose e insulina e alíquotas do ventrículo esquerdo foram retiradas para análise das concentrações de triglicerídeos, glicogênio, proteína/DNA e atividade lipogênica. Os animais tratados com dieta hiperlipídica tiveram aumento significativo no peso corporal, intolerância à glicose e resistência à insulina e o treinamento físico neutralizou tais alterações. Em relação ao perfil lipídico sérico, o colesterol total foi maior para os animais mantidos com dieta hiperlipídica, e o grupo que permaneceu sedentário durante todo o experimento apresentou maior concentração de AGL e menor de HDL colesterol quando comparado ao grupo que também recebeu dieta hiperlipídica e foi submetido ao treinamento físico. Quanto aos parâmetros cardíacos analisados, nenhuma diferença foi observada entre os grupos. De acordo com nossos achados, o treinamento físico realizado por 16 semanas neutralizou alguns transtornos decorrentes da ingestão de gordura e a interrupção desta prática fez com que tais efeitos benéficos fossem perdidos.

Palavras-chave: Obesidade, Coração, Exercício Físico, Ratos Wistar.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 5 |
| 2 OBJETIVOS..... | 6 |
| 2.1 Objetivo Geral | 6 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 6 |
| 3 REVISÃO DE LITERATURA | 7 |
| 3.1 Obesidade | 7 |
| 3.2 Obesidade e Doenças Cardiovasculares | 8 |
| 3.3 Obesidade e Doenças Cardiovasculares: Efeitos do Exercício Físico..... | 9 |
| 3.4 Determinação do Limiar Anaeróbio pelo Teste de Lactato Mínimo (TLM)..... | 11 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS..... | 14 |
| 4.1 Animais..... | 14 |
| 4.2 Aspectos Éticos | 14 |
| 4.3 Dietas | 14 |
| 4.4 Grupos Experimentais | 15 |
| 4.5 Adaptação ao meio líquido | 16 |
| 4.6 Teste do Lactato Mínimo..... | 16 |
| 4.7 Protocolo de Treinamento | 18 |
| 5 ANÁLISES DURANTE O EXPERIMENTO..... | 19 |
| 5.1 Avaliações Gerais | 19 |
| 5.2 Determinação do Limiar Anaeróbio pelo Teste de Lactato Mínimo..... | 19 |
| 5.3 Teste de Tolerância à Glicose Oral - TTGo | 19 |
| 5.4 Teste de Tolerância à Insulina - TTI | 19 |
| 6 SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS E OBTENÇÃO DO MATERIAL BIOLÓGICO | 21 |
| 6.1 Sangue | 21 |

| | |
|---|----|
| 6.2 Coração..... | 21 |
| 6.3 Taxa de Lipogênese no Miocárdio | 21 |
| 7 ESTATÍSTICA..... | 22 |
| 8 RESULTADOS | 23 |
| 9 DISCUSSÃO..... | 28 |
| 10 CONCLUSÃO..... | 37 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 38 |

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença com fisiopatologia, comorbidades e capacidades desabilitantes próprias (CONWAY & RENÉ, 2004). Esta doença é diagnosticada quando se tem valores de gordura corporal acima dos normais, levando em consideração a estatura, gênero e idade (MARTI & MARTINEZ, 2001).

O aumento do número de obesos em todo o mundo é alarmante, constituindo um importante problema de saúde pública (EBBELING et al, 2002; ELOBEID et al., 2008). De acordo com Deitel (2003), a população obesa e/ou com sobrepeso é de cerca de 1,7 bilhões de pessoas em todo o mundo e no Brasil esse número chega a 51,7% da população (WHO, 2007). Dados preocupantes, uma vez que pessoas cronicamente obesas tendem a ter diminuição na expectativa de vida (FONTAINE et al., 2003)

O comprometimento da qualidade de vida de uma pessoa obesa é devido às várias doenças decorrentes dessa condição, como: doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (ANGULO, 2002; UTZSCHNEIDER et al., 2006), invalidez (EZZATI et al., 2002), diabetes mellitus (DÂMASO, 2003; GUEDES et al., 2006), hipertensão arterial, hipercolesterolemia e hiperlipidemia. Estes fatores além de terem incidência diretamente relacionada à prevalência da obesidade, também podem contribuir para alterações cardíacas como infarto agudo do miocárdio e cardiomegalia (WALKER et al., 1996; ALBERTI et al., 2009). Estima-se que em 2020 as doenças cardíacas permanecerão como a principal causa de mortalidade e incapacitação (MURRAY & LOPEZ, 1997).

De acordo com Magarey et al., (2003) a obesidade na infância e adolescência é fator de risco para a obesidade na vida adulta, e por isso, torna-se importante a prática habitual de atividade física nessa etapa da vida. A prática de atividade física na adolescência está inversamente relacionada à hipertensão arterial e resistência à insulina na idade adulta (FERNANDES & ZANESCO, 2010). Ainda é muito pouco discutido na literatura o impacto da atividade física de intensidade moderada realizada regularmente na infância, adolescência e na idade adulta sobre as disfunções cardíacas decorrentes da obesidade na vida adulta. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar os efeitos da atividade física moderada desde a infância até a idade adulta sobre aspectos bioquímicos cardíacos de ratos obesos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Tendo em vista que a obesidade é um problema de saúde pública mundial e precursora de várias outras doenças, diminuindo a qualidade de vida do indivíduo, o presente estudo teve como objetivo analisar os efeitos do exercício físico de intensidade moderada na prevenção e/ou tratamento de transtornos bioquímicos cardíacos desenvolvidos em decorrência da obesidade induzida na idade adulta pela ingestão de dieta hiperlipídica/hipercalórica em ratos.

2.2 Objetivos específicos

1. Determinar o limiar anaeróbio (Lan) de ratos *Wistar* alimentados com dieta balanceada ou hiperlipídica/hipercalórica, através do teste de lactato mínimo aos 28, 50, 70, 110 e 150 dias de idade;
2. Analisar a tolerância à glicose, pelo teste de tolerância à glicose oral, e a sensibilidade periférica à insulina, pelo teste de tolerância à insulina, dos animais aos 28, 90 e 150 dias de idade;
3. Analisar perfil lipídico sérico: triglicerídeos, colesterol total, HDL e ácidos graxos livres ao final do experimento (150 dias de idade);
4. Determinar concentrações séricas de glicose e insulina ao final do experimento;
5. Avaliar no ventrículo esquerdo as concentrações de glicogênio, proteína/DNA (marcador de crescimento tecidual), triglicerídeos e atividade lipogênica, ao final do experimento;
6. Avaliar os efeitos do treinamento físico sobre o LAN dos animais e os aspectos bioquímicos cardíacos acima relacionados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Obesidade

A obesidade é um problema de saúde pública mundial, considerada uma doença desde 1985 (GREENWAY & SMITH, 2000) por ser caracterizada como uma condição patológica acompanhada por acúmulo excessivo de gordura levando em consideração estatura, gênero e idade (MARTI & MARTINEZ, 2001).

O número de obesos em todo o mundo aumentou em 100 milhões em um curto período de tempo (1995-2000) perfazendo 15% da população mundial e estimativas mostram que em 2025, o Brasil será o quinto país no mundo na incidência de obesidade (DÂMASO, 2001). Em nosso país o excesso de peso e a obesidade já atingem juntos mais de 30% da população adulta, sendo acompanhada de uma maior morbidade e menor longevidade (MENDES et al., 2006; PELLANDA et al., 2002).

Nos dias atuais a tecnologia da vida moderna proporciona métodos de economia de calorias no cotidiano e isso pode trazer prejuízos ao próprio organismo quando se une a uma alimentação com consumo excessivo de alimentos ricos em gordura saturada, bebidas hipercalóricas e baixos níveis de atividade física. Esses fatores ambientais e socioculturais como estilo de vida e uma dieta desbalanceada têm contribuído fortemente para uma obesidade logo na infância, dado preocupante uma vez que esse número vem crescendo chegando a atingir 25-30% de crianças nos países ricos (MENDES et al., 2006; PELLANDA et al., 2002; FISBERG, 2004).

A hipertrofia dos adipócitos, condição essencial da obesidade, é caracterizada por uma série de alterações metabólicas, como a infiltração dos macrófagos, ativação das células endoteliais, o aumento do estresse oxidativo e o acúmulo de ácidos graxos livres. Estas condições promovem uma ativação do estado pró-inflamatório, especialmente pela ativação da via NF- κ B (SKURK et al., 2007; MAURY E & BRICHARD SM, 2010).

O tecido adiposo é considerado um tecido metabolicamente ativo, sendo responsável pela liberação de várias substâncias conhecidas como as adipocinas. A liberação dessas adipocinas está intimamente relacionada ao desenvolvimento da resistência à insulina e de algumas complicações cardiovasculares, como aterosclerose e infarto do miocárdio (VAN GAAL, 2006).

3.2 Obesidade e Doenças Cardiovasculares

Diferentes mecanismos ligando a obesidade às doenças cardiovasculares foram postulados. O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino e parácrino responsável pela produção de vários mediadores bioativos, como: leptina, adiponectina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) que influenciam não somente no peso corporal, mas também no desenvolvimento da resistência a insulina, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, estresse oxidativo e processos inflamatórios e pró-coagulantes (VAN GAAL et al., 2006). Particularmente, a aterosclerose (classificada como uma doença cardio-inflamatória), caracteriza-se por um espessamento e acúmulo de lipídios na camada íntima do vaso, formando estrias gordurosas e placas ateromatosas ou fibrosas. (WITZTUM E STEINBERG, 1991).

A dislipidemia, encontrada em obesos, contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A alta concentração plasmática de LDL colesterol promove o aumento da oxidação dessas moléculas de colesterol devido à saturação do seu sistema de remoção ou pelo aumento no seu tempo de permanência na circulação. A molécula de LDL pode ser oxidada por íons cálcio, lipoxigenases (produzidas pelas células endoteliais), mieloperoxidases (secretadas pelos fagócitos) e espécies reativas de oxigênio. A presença de LDL oxidado promove a migração de monócitos para a região subendotelial, e sua posterior diferenciação em macrófagos. Dentro da camada íntima da artéria, os macrófagos passam a englobar as moléculas de LDL oxidado formando as células de espuma ou *foam cells* (HIRATA E HIRATA, 2006). Estas células de espuma passam a secretar citocinas pró-inflamatórias que irão recrutar e ativar outras células de defesa como os neutrófilos e linfócitos.

Além das citocinas liberadas pelas células de espuma, a própria molécula de LDL oxidado, por si só, contribui para o desenvolvimento da disfunção cardíaca, pois possui propriedades pró-agregantes que atuará na ativação e agregação de plaquetas. O ácido lisofosfatídico formado durante a oxidação do LDL é considerado um componente importante na agregação plaquetária e formação de trombos no processo de aterosclerose na hipercolesterolemia (WILLOUGHBY et al., 2002).

Outra desordem cardiovascular intimamente relacionada com a obesidade é a insuficiência cardíaca. Prévio trabalho (GALINIER et al., 2005) demonstrou que a obesidade é responsável por cerca de 11 à 14% dos casos de insuficiência cardíaca em homens e mulheres respectivamente. Segundo os autores, três mecanismos fisiopatológicos estariam

associados a essa condição: aumento da pré-carga ventricular em consequência do aumento no volume plasmático induzido pela obesidade, aumento do pós-carga em resposta ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático, normalmente observado em hipertensos e/ ou em resposta a hiperinsulinemia e disfunção sistólica e diastólica associada à doença arterial coronariana e agravada pela obesidade. De acordo com Fernandes & Zanesco (2010) a prática regular de exercício físico é de grande importância para a diminuição da incidência da obesidade e conseqüentemente para as desordens cardíacas decorrentes desta doença.

3.3 Obesidade e Doenças Cardiovasculares: Efeitos do Exercício Físico

O exercício físico tem sido recomendado como importante terapia não farmacológica na prevenção e tratamento das doenças crônicas degenerativas, incluindo a hipertensão arterial, diabetes mellitus, aterosclerose, patologias cardiovasculares e obesidade (ACSM, 2007).

A obesidade durante muito tempo foi considerada desordem primariamente decorrente de alta ingestão calórica. Entretanto, hoje há evidências de que grande parte dos casos de obesidade decorre mais do baixo gasto energético que do alto consumo energético. A inatividade física da vida moderna parece ser o mais importante fator etiológico do crescimento dessa doença nas sociedades industrializadas (ERIKSSON et al., 1997).

Estudos mostram forte associação entre obesidade e inatividade física, bem como associação inversa entre atividade física, índice de massa corpórea (IMC), razão cintura-quadril (RCQ) e circunferência da cintura (GUSTAT et al., 2000; LAKKA et al., 2003). Tais estudos demonstram que os benefícios da atividade física para a perda de peso podem ser alcançados com intensidades baixa, moderada ou alta, indicando que a manutenção de um estilo de vida ativa, independente da atividade praticada, pode combater o desenvolvimento dessa doença.

Os efeitos da atividade física sobre o perfil de lipídios e lipoproteínas são bem conhecidos. Indivíduos fisicamente ativos apresentam maiores níveis de HDL colesterol e menores níveis de triglicérides, LDL e VLDL colesterol, quando comparados a indivíduos sedentários. Um estudo de intervenção demonstrou que perfis desfavoráveis de lipídios e lipoproteínas melhoram com o treinamento físico independentemente do sexo, peso corporal e adoção de dieta e dependendo da intensidade de exercício essa melhora pode ser mais acentuada (DURSTINE & HASKELL, 1994).

Mesmo sabendo que independente da intensidade de exercício ocorre uma melhora no perfil lipídico, é bastante importante o estudo da curva de metabolismo de gordura em função

da intensidade de esforço. A maior utilização de gordura como substrato energético ocorre próximo a 60-65% VO_2max (ACHTEN, GLEESON, JEUKENDRUP, 2002; ACHTEN, JEUKENDRUP, 2003). Em intensidades elevadas, como a 85% VO_2max , observa-se uma diminuição significativa no uso de gordura como fonte de energia, devido, parcialmente, à reesterificação dos triglicerídeos (TG) no tecido adiposo (GREEN et al., 1979) levando à uma menor concentração de AGL (PRUETT, 1970; ROMIJN ET AL., 1993). Isso ocorre porque há um aumento do lactato sanguíneo e, conseqüentemente, aumenta a razão NADH/NAD, elevando formação de α - glicerolfosfato, o qual se liga aos ácidos graxos não transportados ao sangue, formando uma nova molécula de TG (ISSEKUTZ et al., 1965; ISSEKUTZ, SHAW, ISSEKUTZ, 1975).

A grande reserva de triglicérides presentes no tecido adiposo é mobilizada a uma velocidade lenta durante o exercício. Enquanto realizamos o exercício, vários hormônios como as catecolaminas, glucagon, hormônios do crescimento, corticóides, entre outros são liberados na corrente sanguínea, e quando chegam aos adipócitos, provocam lipólise aumentando as concentrações sanguíneas de AGL. Segundo Arner et al.(1990), o primeiro fator responsável pela lipólise durante o exercício físico é o aumento da concentração plasmática de epinefrina, a qual ativa os betarreceptores dos adipócitos. Em repouso, cerca de 70% dos AGL liberados durante a lipólise são recombinados com moléculas de glicerol, ressintetizando os triglicérides nos adipócitos, porém durante os exercícios de baixa intensidade, esse processo é atenuado, ao mesmo tempo que ocorre um aumento na lipólise. Ao chegar ao plasma, as moléculas de AGL se ligam à albumina plasmática e são transportadas pela circulação sanguínea. Alguns AGL são liberados da albumina e ligados à proteína intramuscular, a qual, por sua vez, transporta os AGL para as mitocôndrias onde são oxidadas (TURCOTTE et al.,1991).

O processo de defesa ou prevenção do organismo frente à obesidade é bastante discutido. É sabido que a prática regular de atividade física pode prevenir ou reduzir os efeitos deletérios de condições patológicas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (ZANESCO, ANTUNES, 2007). Além disso, tem sido relatado que alterações celulares associadas com o desenvolvimento dessas doenças crônicas na idade adulta são iniciadas na infância (SINAIKO, 2007).

Recente estudo analisando 2049 crianças verificou que os níveis de atividade física estavam inversamente relacionados com o percentual de gordura, resistência à insulina, concentração plasmática de triglicerídeos e concentrações séricas de proteína C reativa. Similarmente, os incrementos do nível de atividade física estão relacionados com a redução

da pressão arterial sistólica e concentrações séricas de LDL colesterol, assim como aumento nas concentrações séricas de HDL colesterol. Outro prévio trabalho realizado em crianças obesas (FARPOUR-LAMBERT, 2009) demonstrou que três meses de exercício físico regular foi capaz de reduzir o peso corporal, gordura abdominal, pressão arterial, minimizando, dessa forma, o provável risco cardiovascular para essa população. Por outro lado, outro trabalho (EPSTEIN et al., 2001) verificou que a prática de atividade física regular realizada apenas na infância não promove proteção cardiovascular se não associada com um sustentado estilo de vida ativo na fase adulta. Visto isso, fica claro que é de extrema importância o conhecimento da idade do indivíduo na qual o exercício físico será prescrito, assim como a determinação da intensidade de exercício para prescrição de treinamento.

3.4 Determinação do limiar anaeróbio pelo teste do lactato mínimo (TLM)

Em 1964, Wasserman & Mc. Ilroy empregaram o termo Limiar Anaeróbio (LAn) no sentido que, durante o exercício, o aumento abrupto do CO₂ reflete numa mudança metabólica em direção ao sistema anaeróbio. Kinderman et al. (1979), após realização de testes de exercícios com cargas progressivas em atletas bem condicionados, postularam a existência do LAn marcado quando a concentração sanguínea de lactato atingisse o valor de 4,0 mmol/L. Estudos anteriores já haviam demonstrado que o LAn corresponde ao aumento desproporcional do lactato sanguíneo em resposta a uma carga de exercício (MADER et al., 1986).

Em 1985, Heck e colaboradores realizaram testes de exercícios com carga constante, em humanos, e avaliaram o lactato sanguíneo. Esses autores observaram que, independentemente da capacidade aeróbia individual, uma máxima fase estável (MFEL) era atingida com 4,0 mmol/L de lactato sanguíneo.

Nas últimas décadas ficou demonstrado que o LAn é bom preditor do desempenho em exercício de longa duração e da aptidão física (SJODIN et al., 1981; BENECKE, 1995). Conquanto as bases fisiológicas para o acúmulo de lactato sanguíneo durante o exercício ainda não foram totalmente elucidadas, a determinação de “limiars”, isto é, determinação da intensidade de exercício na qual o lactato sanguíneo começa a se acumular desproporcionalmente, tem-se mostrado ferramenta útil na prescrição de exercício e na avaliação das capacidades físicas (SJODIN et al., 1981; BENECKE, 1995; SIMÕES, 2000).

Na prática, o LAn tem sido determinado submetendo-se o sujeito a esforços com cargas progressivamente mais elevadas com concomitante avaliação da concentração do

lactato sanguíneo. A determinação do LAn pode ser feita baseando-se no desvio da linha de base da concentração circulante de lactato ou na intensidade de trabalho correspondente a uma concentração fixa de lactato circulante. O primeiro método fundamenta-se no fato de que o aumento não linear da concentração de lactato sanguíneo em relação à intensidade do exercício indica a transição do metabolismo, conforme definiram Wasserman & Mc. Ilroy (1964) e Kinderman et al. (1979). Já o segundo procedimento assume o princípio de que até uma determinada concentração circulante de lactato (4,0 mmol/L), ocorre um equilíbrio entre a produção muscular e a remoção desse substrato da circulação, como postularam Heck et al. (1985).

Em 1993, Tegtbur et al. desenvolveram um teste para determinação do LAn denominado teste do lactato mínimo. Esse teste envolve a realização de exercício supra máximo, por um breve período de tempo, visando a indução da hiperlactacidemia antes do início do teste padrão com cargas progressivas em esteira rolante. Uma curva em forma de “U” é obtida com os dados de lactato sanguíneo durante o teste progressivo, sendo o lactato sanguíneo mínimo (LSM), definido como a velocidade na qual esta curva atinge o nadir. Sendo assim, a carga de trabalho correspondente à menor concentração de lactato sanguíneo durante o teste identifica o LAn, e tem sido considerada a intensidade de exercício correspondente ao ponto de equilíbrio entre a produção e a remoção do lactato sanguíneo (TEGTBUR et al., 1993; CAMPBELL, 1998; CARTER et al., 2000; BAILIKIAN JUNIOR et al., 2001; SIMÕES, 2002) ou MFEL (BACON & KERN, 1999; MacINTOSH et al., 2002). Este protocolo tem sido considerado um método válido para se avaliar o desempenho físico, sendo também considerado um protocolo que permite identificar a intensidade correspondente à MFEL em apenas uma sessão de teste (CAMPBELL, 1998; BACON & KERN, 1999; TEGTBUR et al., 2001; MacINTOSH et al., 2002; SIMÕES, 2002; SIMÕES et al., 2004).

A determinação do LAn tem-se mostrado, também, valiosa em estudos clínicos (WASSERMAN & Mc. ILROY, 1964; NEIVA et al., 1999). Uma vez que existem limitações óbvias nas pesquisas com seres humanos, em especial nos estudos clínicos, modelos animais têm fornecido importantes informações quanto à origem e às consequências de muitas doenças bem como do papel do exercício na prevenção e no tratamento dessas doenças. Contudo, o estudo dos efeitos metabólicos do exercício em ratos é frequentemente questionado pela falta de informação sobre a intensidade do esforço realizado pelo animal durante o exercício. Por essa razão, recentemente em nossos laboratórios, foram padronizados protocolos para determinação do LAn, baseado no teste do lactato mínimo, adaptado as condições do rato (VOLTARELLI et al., 2002; ARAÚJO et al., 2007; MELLO et al., 2010).

Isso permitiu a estimativa do LAn individual e um controle mais acurado dos protocolos de exercício aplicados a esses animais.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

Foram utilizados 90 ratos recém-desmamados da linhagem *Wistar*, com 21 dias de idade no início do experimento, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu. Os animais foram alojados em gaiolas de polietileno, medindo 37x31x16 (cinco ratos por gaiola), e mantidos à temperatura ambiente de 21° C e fotoperíodo de 12 horas claro/escuro, alimentados com ração balanceada padrão Purina e água “*ad libitum*” até aos 90 dias de idade, e após os 90 dias de idade foi administrada dieta semi purificada balanceada para os grupos controles e hiperlipídica/hipercalórica para os grupos experimentais.

4.2 Aspectos Éticos

Este projeto foi parte integrante de um projeto maior, intitulado “Treinamento aeróbio na prevenção da doença hepática não alcoólica decorrente da obesidade em ratos”, que contou com o apoio da FAPESP, sob a forma de Bolsa no País, Nível Mestrado (processo: 2010/12718-5).

Todos os experimentos com animais foram realizados de acordo com a legislação brasileira sobre o uso científico de animais (lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008). Os protocolos foram aprovados pela Comissão de Ética no uso de Animal (CEUA), do Instituto de Biociências, da UNESP – Campus de Rio Claro (Protocolo: 4573/2010).

4.3 Dietas

Os animais dos grupos controles foram mantidos com dieta balanceada (3.802 Kcal/Kg) semi purificada AIN-93M (REEVES et al., 1993), a partir dos 90 até aos 150 dias de idade. Essa dieta tinha a seguinte composição (%): amido de milho = 46,6; caseína = 14; dextrina = 15,5; sacarose = 10; óleo de soja = 4; microcelulose = 5, mistura de sais minerais = 3,5; mistura de vitaminas 1,0; L-cistina = 1,8 e bitartarato de colina = 2,5.

Os animais dos grupos experimentais foram mantidos com dieta semi purificada hiperlipídica/hipercalórica (5.350 Kcal/Kg), a partir dos 90 até aos 150 dias de idade. Essa dieta hiperlipídica/hipercalórica tinha a seguinte composição (%): amido de milho = 26,4;

caseína = 14; dextrina = 8,8; sacarose = 5,6; lipídeos = 35 (sendo 4% de origem vegetal (óleo de soja Sadia®) e 31% de origem animal (gordura suína Sadia®)) microcelulose = 5, mistura de sais minerais = 3,5; mistura de vitaminas 1,0; L-cistina = 1,8 e bitartarato de colina = 2,5.

A composição detalhada das misturas de sais minerais e de vitaminas empregada na confecção de ambas as dietas acham-se descritas em Reeves et al., (1993).

4.4 Grupos experimentais

O delineamento e os grupos experimentais encontram-se descritos na figura 1. Os ratos foram distribuídos aleatoriamente, a partir dos 21 até aos 90 dias de idade, em dois grupos:

Sedentário (S): 30 ratos que não realizaram exercício físico;

Treinado (T): 60 ratos que realizaram um protocolo de exercício de natação na intensidade de 80% do Limiar anaeróbio (LAn).

A partir dos 90 dias de idade os animais do grupo (S) foram divididos em dois grupos:

Controle sedentário (CS): 15 ratos que permaneceram sem realizar exercício físico e que receberam dieta balanceada até aos 150 dias de idade;

Hiperlipídico Sedentário (HS): 15 ratos que permaneceram sem realizar exercício físico e que receberam dieta hiperlipídica/hipercalórica até aos 150 dias de idade.

O grupo treinado foi dividido, a partir dos 90 dias de idade, em quatro grupos:

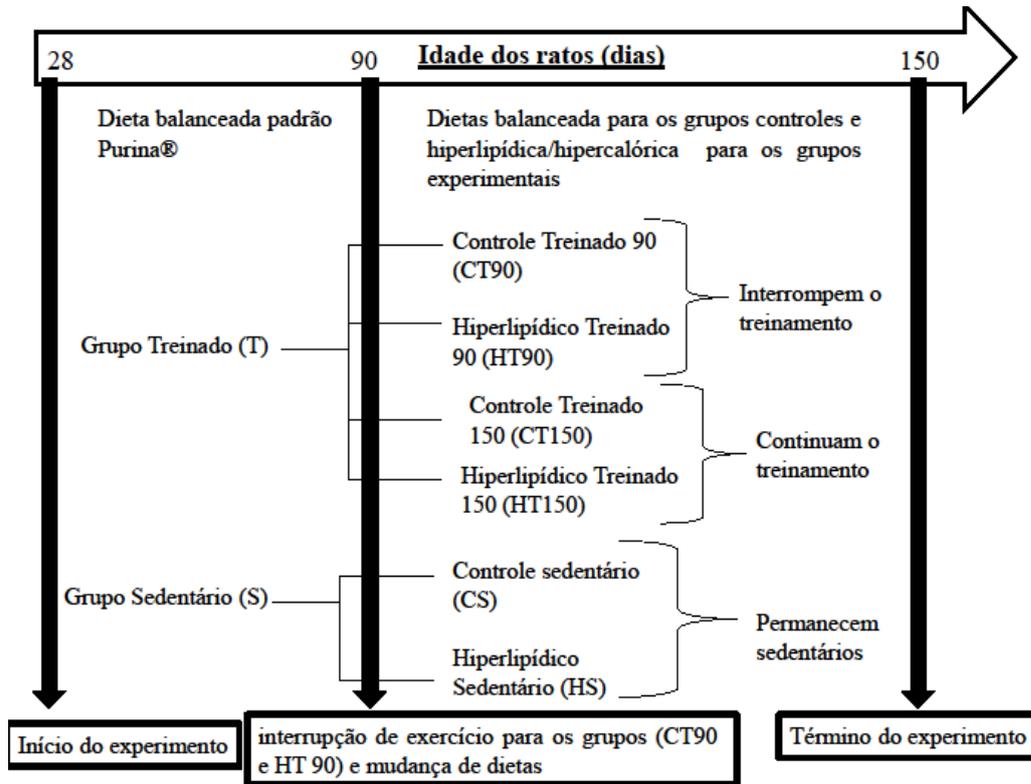
Controle Treinado 90 (CT90): 15 ratos que realizaram um protocolo de exercício de natação na intensidade de 80% do LAn individual dos 28 aos 90 dias de idade, e a partir desse período foram mantidos sedentários até aos 150 dias de idade, com dieta balanceada ao longo de todo o experimento;

Controle Treinado 150 (CT150): 15 ratos que realizaram um protocolo de exercício de natação na intensidade de 80% do LAn individual dos 28 aos 150 dias de idade, com dieta balanceada ao longo de todo o experimento;

Hiperlipídico Treinado 90 (HT90): 15 ratos que realizaram um protocolo de exercício de natação na intensidade de 80% do LAn individual dos 28 aos 90 dias de idade, e a partir desse período foram mantidos sedentários até aos 150 dias de idade, com dieta hiperlipídica/hipercalórica a partir dos 90 dias de idade;

Hiperlipídico Treinado 150 (HT150): 15 ratos que realizaram um protocolo de exercícios de natação na intensidade de 80% do LAn individual dos 28 aos 150 dias de idade, com dieta hiperlipídica/hipercalórica a partir dos 90 até aos 150 dias de idade.

Figura 1 – Delineamento do estudo e grupos experimentais.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.5 Adaptação ao meio líquido

Todos os animais foram adaptados ao meio líquido. A adaptação consistiu em manter o animal na água rasa a uma temperatura de $31 \pm 1^\circ\text{C}$ e com isso minimizou-se o estresse sofrido pelos animais perante o meio líquido.

4.6 Teste do Lactato Mínimo

O Limiar Anaeróbio (LAn) foi determinado pelo teste do lactato mínimo, conforme proposto para humanos (JONES; DOUST, 1998; TEGTBUR et al., 1993), modificado para ratos (VOLTARELLI et al., 2002; ARAÚJO et al., 2007, MELLO et al., 2010). Este teste envolve: a) um período breve de exercício de alta intensidade para provocar um aumento de lactato sanguíneo circulante; b) um período de breve recuperação para assegurar níveis altos de lactacidemia e c) um protocolo de teste de exercício com cargas progressivas, com coleta de sangue para análise de lactato a cada carga. Uma vez que a porção progressiva do teste de

lactato mínimo começa quando as concentrações de lactato sanguíneo são altas, o teste progressivo produz um perfil de lactato sanguíneo característico, em forma de “U”. O lactato mínimo sanguíneo foi definido como a intensidade de exercício na qual a “curva em forma de U”, derivada dos valores de lactato sanguíneo obtidos durante o teste, atinge o nadir e, teoricamente, indica o LAn (TEGEBUR et al., 1993). Partindo desse conceito de lactato mínimo, foram realizados em nosso laboratório estudos para adaptar o teste às condições do rato (VOLTARELLI et al., 2002; ARAÚJO et al., 2007, MELLO et al., 2010). O protocolo empregado, descrito a seguir, mostrou-se exequível e será utilizado no presente estudo.

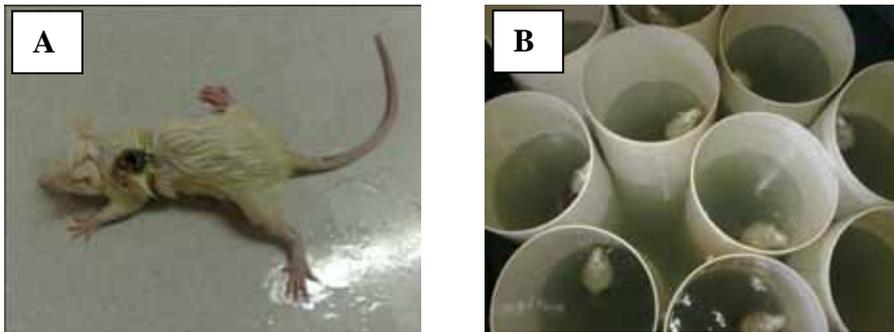
Para indução da hiperlactacidemia, os animais foram colocados individualmente em tanques (100x80x80cm) contendo água a $31 \pm 1^\circ\text{C}$ (Figura 1A e 1B), suportando sobrecargas elevadas em relação ao peso corporal (20% aos 28 dias, 13% aos 50, 70, 90 e 150 dias) e nadaram durante 30 segundos (Figura 1A e 1B). Após 30 segundos de repouso, foram submetidos novamente à natação com as mesmas cargas até a exaustão. Após um período de repouso (12min aos 28 dias e 9min aos 50, 70, 90 e 150 dias), foram coletadas amostras de sangue através de corte na extremidade da cauda, para a determinação da concentração de lactato e os animais iniciaram exercício de natação com intensidades progressivamente maiores (ARAÚJO et al., 2007, modificado por MELLO et al., 2010). A primeira carga foi equivalente a 5% p.c. aos 28 dias e 4% p.c. aos 50, 70, 90 e aos 150 dias, sendo acrescida de 1,0% p.c aos 28 dias e 0,5% p.c aos 50, 70, 90 e 150 dias a cada 5 minutos, até a exaustão do animal. A cada troca de carga, foi coletada amostra de sangue para dosagem de lactato (VOLTARELLI et al., 2002, modificado por MELLO et al., 2010). A determinação das concentrações sanguíneas de lactato foi efetuada pelo método enzimático (ENGEL; JONES, 1978).

Uma vez que é frequentemente assumido que o LAn é caracterizado pela maior intensidade de exercício em que lactato sanguíneo não aumenta mais que 1mmol/L desde o 10° até 30° minutos de exercício com carga constante (MADER & HECK, 1986), três dias depois da realização dos testes de lactato mínimo, os ratos foram submetidos à natação suportando cargas constantes correspondentes a LSM. Cada teste consistiu em natação contínua por 30min com 100% da carga encontrada no teste de lactato mínimo, com coletas de sangue a cada 10min para determinação do lactato, a fim de se confirmar a estabilização (VOLTARELLI et al., 2002).

4.7 Protocolo de treinamento

Os animais dos grupos treinados foram submetidos ao exercício de natação, em tanques individuais, contendo água a 31 ± 1 graus, uma hora por dia, cinco dias por semana, suportando sobrecargas de chumbo atadas ao tórax, equivalentes à 80% do LAn individual, identificado pelo teste de lactato mínimo. Os grupos Controle Treinado 90 (CT90) e Hiperlipídico Treinado 90 (HT90) iniciaram aos 28 dias de idade e interromperam o treinamento aos 90 dias de idade, já os grupos Controle Treinado 150 (CT150) e Hiperlipídico Treinado 150 (HT150) iniciaram aos 28 dias de idade e treinaram até o final do experimento (150 dias de idade).

Figura 2 – Rato suportando sobrecarga (A) e sistema de natação individualizado para ratos (B).



Fonte: Elaborado pelo autor.

5 ANÁLISES DURANTE O EXPERIMENTO

5.1 Avaliações gerais

Todos os animais tiveram o peso e a ingestão alimentar registrados semanalmente durante todo o experimento.

5.2 Determinação do limiar anaeróbio pelo teste de lactato mínimo

Foi realizado aos 28, 50, 70 e aos 110 dias de idade o teste de lactato mínimo para a determinação do limiar anaeróbio dos animais dos grupos treinados e aos 150 dias de idade para todos os grupos.

5.3 Teste de tolerância à glicose oral - TTGo

O TTGo foi realizado aos 28, 90 e 150 dias de idade, com os animais após 12 horas de jejum. Uma primeira coleta de sangue foi feita, através de um pequeno corte na extremidade da cauda do animal. Em seguida, uma solução de glicose (80%) foi administrada para cada animal em uma quantidade de 2 g/Kg de peso através de sonda gástrica de polietileno. Amostras de sangue foram coletadas após 30, 60 e 120 minutos com capilares heparinizados e calibrados para 25 μ L, visando a determinação das concentrações de glicose. Um único corte na extremidade da cauda é suficiente para coleta de todas as amostras sanguíneas. As concentrações de glicose sanguínea foram determinadas pelo método glicose-oxidase utilizando kits comerciais e as de insulina, pelo radioimunoensaio (HERBERT et al. 1965). Os resultados foram analisados através do cálculo da área sob a curva de glicose e insulina durante o teste pelo método trapezoidal (MATHEWS et al., 1990), utilizando-se o software ORIGIN 6.0 (2000).

5.4 Teste de tolerância à insulina - TTI

A sensibilidade à insulina foi avaliada através do teste de tolerância à insulina (TTI). O teste foi realizado aos 28, 90 e 150 dias de idade, 48 horas após o TTGo. Uma primeira coleta de sangue foi feita através de um corte na extremidade da cauda do animal (tempo 0). Em seguida, uma solução de insulina, na dose de 150 mU/100g de peso, foi administrada via

intraperitoneal. Amostras de sangue foram coletadas após 4, 8, 12 e 16 minutos com capilares heparinizados e calibrados para 25 μL , visando a determinação das concentrações de glicose, utilizando kits comerciais. Um único corte na extremidade da cauda é suficiente para a coleta de todas as amostras sanguíneas. Os resultados foram analisados pelo cálculo da taxa de remoção da glicose sérica (Kitt). O kitt foi expresso em %/minuto e calculado pela fórmula $(0,0693/t_{1/2}) \times 100$. A remoção da glicose sanguínea ($t_{1/2}$) foi calculada pela curva de análise dos mínimos quadrados dos teores de glicose no sangue nos momentos de decaimento após a administração de insulina (LUNDBAEK 1962) utilizando *software Origin 6.0*.

6 SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS E OBTENÇÃO DE MATERIAL BIOLÓGICO

6.1 Sangue

Ao final do experimento 10 animais de cada grupo foram exsanguinados, 72 horas depois da última avaliação "in vivo", após anestesia com CO₂ e em repouso, sendo o sangue coletado para a separação do soro e dosagem de triglicerídeos, colesterol total, HDL, ácidos graxos livres e glicose usando kits comerciais (Laborlab®).

6.2 Coração

O coração foi extirpado no momento do sacrifício para pesagem e uma alíquota do ventrículo esquerdo foi utilizada para a determinação da concentração de triglicerídios (NOGUEIRA et al., 1990).

Visando inferir o crescimento do coração, foi determinada a razão proteína/DNA, como índice do número e tamanho celular do ventrículo esquerdo (WINICK et al., 1972). Os teores de proteína foram determinados pelo método folin-fenol (LOWRY et al., 1951), enquanto que as concentrações de DNA foram avaliadas pelo método da difenilamina (GILES; MEYERS, 1965).

6.3 Taxa de lipogênese no miocárdio

Ao final do experimento, em lote separado, os animais (5/grupo) foram sacrificados 60 minutos após receberem administração intraperitoneal de 3mCi ³H₂O. Alíquotas do miocárdio (ventrículo esquerdo) foram extraídas e pesadas para determinação da taxa de lipogênese, utilizando-se água triciada, como previamente descrito por Robinson & Williamson (1978). A taxa de síntese de lipídios foi expressa em μmol de ³H₂O incorporada em lipídios por hora, por grama de tecido.

7 ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados estatisticamente através do teste t-student ou pela Análise de Variância (ANOVA), onde apropriado. Quando necessário foi utilizado o teste “*post-hoc*” de Bonferroni, com nível de significância pré-estabelecido de 5%.

8 RESULTADOS

Os dados referentes ao ganho de massa corporal e ingestão calórica estão ilustrados na Figura 3. Foi possível observar que os animais submetidos ao protocolo de treinamento físico aeróbio moderado por 120 dias apresentaram menor ganho de massa corporal em relação aos grupos sedentários e destreinados (3A). Os resultados da área sob a curva da ingestão calórica mostraram que os animais tratados com dieta hiperlipídica apresentaram menor consumo energético em relação àqueles mantidos com dieta controle (3B).

Figura 3 – Ganho de massa corporal e Ingestão calórica:

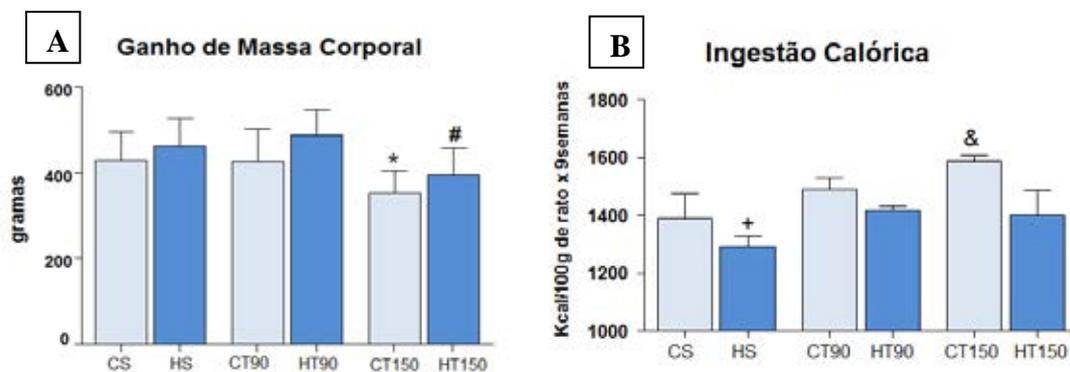


Figura 3 – Análise do ganho de massa corporal e ingestão calórica dos animais ao longo de todo o experimento. Resultados expressos com média \pm desvio padrão (Anova One-way). Grupos: CS=Controle Sedentário; HS=Hiperlipídico Sedentário; CT90=Controle Treinado até 90 dias; HT90=Hiperlipídico Treinado até 90 dias; CT150=Controle Treinado até 150 dias; HT150=Hiperlipídico Treinado até 150 dias, n=15 animais por grupo. * $p \leq 0,05$ em relação aos grupos CS, HS, CT90 e HT90. # $p \leq 0,05$ em relação aos grupos HS e HT90. + $p < 0,05$ em relação aos grupos CT90 e HT90. & $p < 0,05$ em relação aos grupos CS, HS, HT90 e HT150. Fonte: Elaborado pelo autor.

Quanto à deposição de gorduras em diferentes regiões (retroperitoneal e mesentérica), foi observado maior acúmulo de gordura em ambas as regiões nos animais tratados com dieta hiperlipídica e o treinamento físico não foi capaz de reverter esse quadro, conforme ilustrado na Figura 4 abaixo:

Figura 4 – Peso relativo do tecido adiposo branco (retroperitoneal e subcutâneo) ao final do experimento:

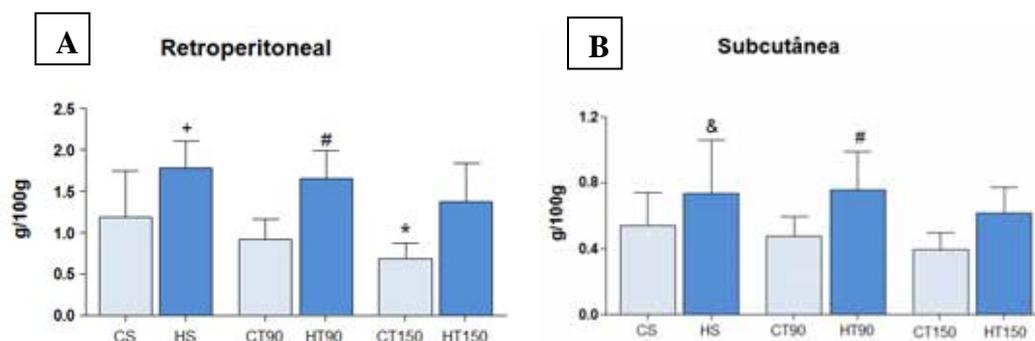


Figura 4 – Peso relativo (g de tecido/100g de massa corporal) dos tecidos adiposos brancos retroperitoneal e subcutâneo ao final do experimento. Resultados expressos com média \pm desvio padrão (Anova One-way). Grupos: CS=Controle Sedentário; HS=Hiperlipídico Sedentário; CT90=Controle Treinado até 90 dias; HT90=Hiperlipídico Treinado até 90 dias; CT150=Controle Treinado até 150 dias; HT150=Hiperlipídico Treinado até 150 dias, n=15 animais por grupo. +p<0,05 em relação aos grupos CS, CT90 e CT150. #p<0,05 em relação aos grupos CT90 e CT150. *p<0,05 em relação aos grupos CS e HT150. &p<0,05 em relação ao grupo CT150.

Fonte: Elaborado pelo autor.

A fim de determinar o limiar anaeróbio dos animais, o teste de lactato mínimo foi realizado aos 28, 50, 70, 110 e aos 150 dias de idade, sendo que até aos 70 dias de idade o teste foi realizado com todos os animais do grupo treinado (n=60). Aos 90 dias de idade, em decorrência da criação de novos grupos (grupo treinado dividido em 4 grupos=CT90, HT90, CT150 e HT150), o teste de lactato mínimo foi realizado somente para os animais que continuaram o protocolo de treinamento (CT150 e HT150, n=15 animais/grupo).

Tabela 1 – Valores de sobrecargas e de concentrações sanguíneas de lactato equivalentes ao limiar anaeróbio determinado por teste de lactato mínimo.

| Idade (dias) | 28 | 50 | 70 | 110 | 150 |
|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| % sobrecarga | 7,13 \pm 0,74 ^a | 6,12 \pm 0,56 ^b | 4,27 \pm 0,57 ^c | 4,78 \pm 0,49 ^d | 5,01 \pm 0,74 ^e |
| [Lactato] | | | | | |
| mmol/L | 5,99 \pm 1,22 ^f | 4,62 \pm 1,25 ^f | 5,68 \pm 1,40 ^f | 5,78 \pm 1,26 ^f | 5,56 \pm 1,88 ^f |

Resultados expressos com média \pm desvio padrão. Letras diferentes representam diferença estatística (p \leq 0,05 Anova One-way).

Fonte: Elaborado pelo autor.

As áreas sob as curvas glicêmicas e insulinêmicas, ambas analisadas durante os testes de tolerância à glicose oral (TTGo), e a taxa de remoção de glicose analisada pelo teste de tolerância à insulina (TTI), não apresentaram diferenças entre os grupos ao início do experimento (28 dias de idade), mas após 62 dias de treinamento físico aeróbio moderado (90 dias de idade) o grupo treinado apresentou menor área sob a curva glicêmica durante o TTGo e maior remoção de glicose durante o TTI em relação ao grupo controle (Tabela 2).

Tabela 2 – Áreas sob as curvas glicêmica (AUG) e insulinêmica (AUI) durante o teste de tolerância à glicose oral (TTGo) e a taxa de remoção de glicose sérica (Kitt) durante o teste de tolerância à insulina (TTI), aos 28 e 90 dias de idade.

| | 28 dias | | 90 dias | |
|----------------------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| | Controle | Treinado | Controle | Treinado |
| AUG (mg/dLx120min) | 25207,28±4636,81 | 21365,51±1206,42 | 12438,63±937,97 | 11611,03±1063,61* |
| AUI (μUI/mlx120min) | 25,48±6,16 | 25,63±7,56 | 95,93±50,78 | 77,94±40,17 |
| Kitt (%remoção/min) | 2,77±1,42 | 2,48±0,83 | 3,09±1,40 | 5,43±3,20* |

Resultados expressos com média ± desvio padrão (Anova One-way). *p≤0,05 em relação ao grupo Controle 90 dias.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Ao final do período experimental, os testes TTGo e TTI foram realizados e foi visto que o consumo de dieta hiperlipídica fez com que a área sob a curva glicêmica se elevasse e o treinamento físico minimizou essa intolerância à glicose. Em relação à taxa de remoção de glicose durante o TTI, foi visto que a administração de dieta hiperlipídica, o sedentarismo e o destreinamento colaboraram para menor sensibilidade à insulina (Figura 5).

Figura 5 – Área sob a curva glicêmica durante o Teste de Tolerância à glicose oral (TTGo) (A) e taxa de remoção de glicose sérica durante o Teste de Tolerância à Insulina (TTI) (B) ao final do experimento (150 dias de idade).

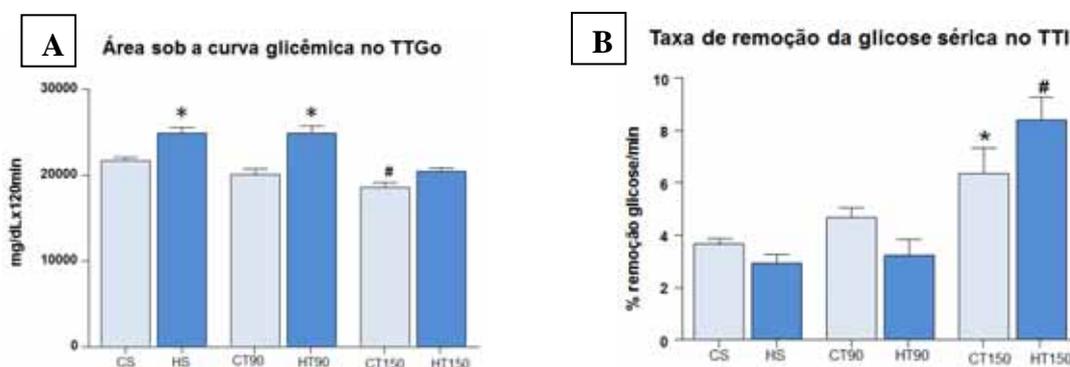


Figura 5 – Área sob a curva glicêmica durante o Teste de Tolerância à glicose oral (TTGo) (A) e taxa de remoção de glicose sérica durante o Teste de Tolerância à Insulina (TTI) (B) ao final do experimento (150 dias de idade). Resultados expressos com média ± desvio padrão (Anova One-way). Grupos: CS=Controle Sedentário; HS=Hiperlipídico Sedentário; CT90=Controle Treinado até 90 dias; HT90=Hiperlipídico Treinado

até 90 dias; CT150=Controle Treinado até 150 dias; HT150=Hiperlipídico Treinado até 150 dias, n=15 animais por grupo.

5A: * $p \leq 0,05$ em relação aos demais grupos. # $p \leq 0,05$ em relação aos grupos CS, HS e HT90.

5B: * $p \leq 0,05$ em relação aos grupos CS, HS e HT90. # $p \leq 0,05$ em relação aos grupos CS, HS, CT90 e HT90.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os grupos mantidos com dieta hiperlipídica/hipercalórica apresentaram valores de colesterol total maiores que os grupos alimentados com dieta balanceada. Os animais que receberam dieta gordurosa e permaneceram sedentários ao longo de todo experimento (grupo HS) apresentaram maior valor de AGL em relação aos demais grupos e menor valor de HDL colesterol em relação ao grupo recebeu dieta hiperlipídica e que foi submetido ao protocolo de treinamento físico durante todo o período experimental (HT150).

Tabela 3 – Variáveis séricas ao final do experimento (150 dias de idade).

| | CS | HS | CT90 | HT90 | CT150 | HT150 |
|-------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Colesterol Total | 46,05± | 91,09± | 54,02± | 103,52± | 51,58± | 100,22± |
| (mg/dL) | 15,14 | 26,89* | 13,26 | 20,29* | 26,39 | 29,64* |
| Triglicerídeos | 150,22± | 184,44± | 173,65± | 181,40± | 160,00± | 175,39± |
| (mg/dL) | 35,11 | 52,69 | 17,31 | 31,63 | 18,47 | 39,47 |
| AGL (μEq/L) | 6,80±2,35 | 13,31±5,6* | 7,46±2,36 | 6,70±2,87 | 4,83±1,51 | 5,35±2,31 |
| HDL (mg/dL) | 23,14±4,1 | 16,83±2,2 | 21,20±3,6 | 22,11±2,4 | 23,17±5,2 | 23,83±5,7# |
| Glicemia | | | | | | |
| (mg/dL) | 68,0±17,5 | 69,8±11,2 | 70,2±12,3 | 81,1±12,9 | 66,4±4,8 | 78,5±7,2 |
| Insulinemia | | | | | | |
| (μUI/ml) | 1,89±0,94 | 2,24±0,63 | 1,81±0,69 | 1,99±0,60 | 1,70±0,78 | 1,41±0,69 |

Resultados expressos com média ± desvio padrão (Anova One-way). Grupos: CS=Controle Sedentário; HS=Hiperlipídico Sedentário; CT90=Controle Treinado até 90 dias; HT90=Hiperlipídico Treinado até 90 dias; CT150=Controle Treinado até 150 dias; HT150=Hiperlipídico Treinado até 150 dias, n=15 animais por grupo.

* $p \leq 0,05$ em relação aos grupos controles. # $p \leq 0,05$ em relação ao grupo HS. .

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tratando-se das análises cardíacas, ao final do experimento, não foram encontradas diferenças entre os grupos (Figura 6).

Figura 6 – Variáveis cardíacas ao final do experimento (150 dias):

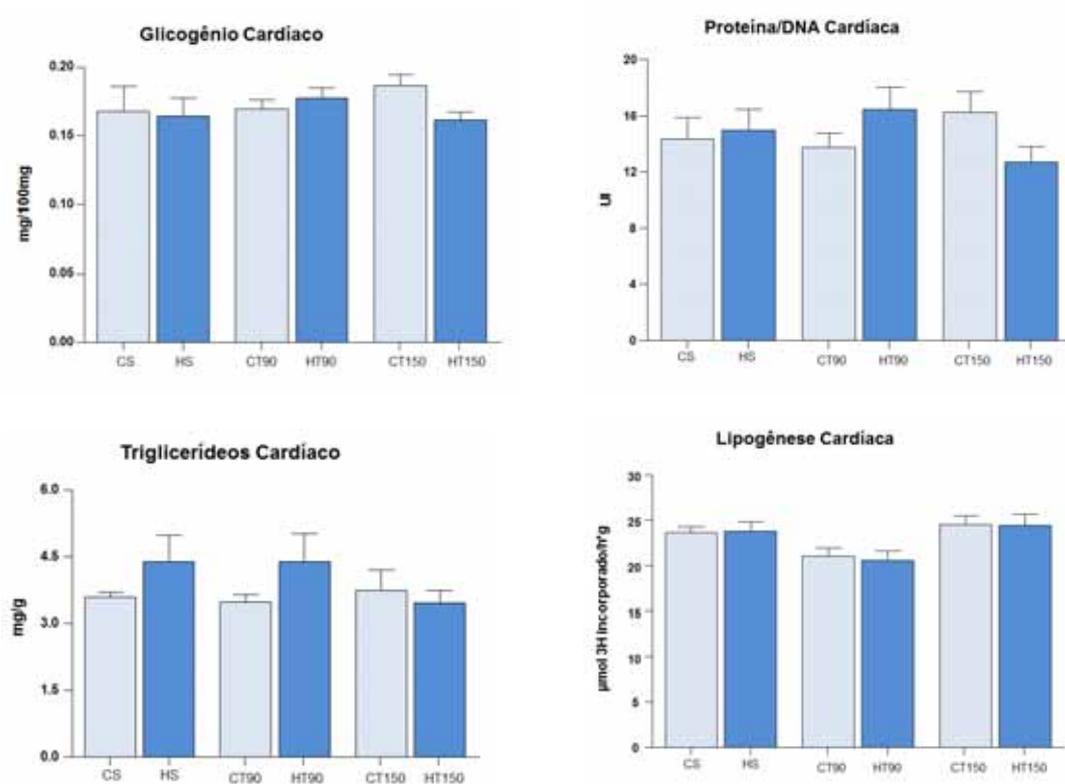


Figura 6 – Variáveis cardíacas ao final do experimento (150 dias de idade). Resultados expressos com média \pm desvio padrão (Anova One-way). Grupos: CS=Controle Sedentário; HS=Hiperlipídico Sedentário; CT90=Controle Treinado até 90 dias; HT90=Hiperlipídico Treinado até 90 dias; CT150=Controle Treinado até 150 dias; HT150=Hiperlipídico Treinado até 150 dias, n=10 animais por grupo, exceto para análise de síntese lipogênica, onde 5 animais/grupo foram utilizados.

Fonte: Elaborado pelo autor.

9 DISCUSSÃO

Visto que a obesidade é um problema de saúde pública mundial (EBBELING et al, 2002; ELOBEID et al., 2008) a qual desencadeia várias complicações à saúde (FONTAINE et al., 2003) e tendo o exercício físico como ferramenta importante para o tratamento dessa doença (ACSM, 2007), o presente estudo visou analisar os efeitos do exercício físico moderado como método preventivo e terapêutico de possíveis alterações cardíacas em ratos obesos. De acordo com nossos resultados foi visto que a administração de uma dieta hiperlipídica promoveu maior deposição de gordura central, intolerância à glicose, aumento do colesterol total e AGL e redução do HDL-C e o exercício físico conseguiu neutralizar alguns destes parâmetros. Em relação aos dados do coração nenhuma diferença foi vista após administração de dieta hiperlipídica, bem como exercício físico.

Nos últimos 30 anos, estudos abordando os fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade e suas consequências endócrinas e metabólicas têm aumentado. Grande parte deste conhecimento foi derivada de estudos em modelo de obesidade animal. Tais estudos sobre as causas e tratamentos da obesidade foram desenvolvidos em animais através de lesão neural (KIZER et al., 1978), alterações endócrinas (MARTÍNEZ & FRUHBECK, 1996), anormalidades genéticas (PEREIRA et al., 2003) e alterações alimentares (REN et al., 2008). De acordo com diversos autores, as causas do aumento significativo da obesidade nos últimos anos são predominantemente ambientais, com componente genético contribuindo de maneira reduzida (ALBERTI et al., 2009; DONNELLY et al., 2009; ROSS & BRADSHAW, 2009; THOMPSON et al., 2012). Deste modo, o sedentarismo e o aumento da ingestão de gordura na alimentação têm grande importância no crescente número de casos de obesidade no mundo (WHO, 2007). Assim, os estudos apontam que modelos experimentais de obesidade desenvolvidos a partir da administração de dieta hiperlipídica são considerados mais apropriados para o estudo da obesidade e suas complicações em humanos (LLADÓ et al., 2002).

Resultados referentes à massa corporal de ratos mantidos sob dieta hiperlipídica são conflitantes na literatura (MENDONÇA et al., 1998; SCHRAUWEN et al., 2000; DUARTE, 2001; ESTADELLA et al., 2004). No presente estudo, observou-se que animais submetidos a dieta hiperlipídica, por um período de 8 semanas, apresentaram mesmo ganho de peso quando comparados com ratos mantidos com dieta balanceada. Dietas ricas em gordura reduzem a eficiência alimentar e aumentam a metabólica (BURNEIKO et al., 2006), o que pode explicar a dieta hiperlipídica não ter apresentado resultados estatisticamente significantes sobre o

ganho de peso. Provavelmente, a discrepância entre os resultados de diferentes trabalhos encontrados na literatura se deve ao tempo de manutenção dos ratos na referida dieta, bem como ao momento do início do tratamento (KUSUNAKI et al., 1993; KIM et al., 2000; DUARTE et al., 2006). Estudos com ratos demonstram que, quando os animais são alimentados desde o nascimento com grande quantidade de gordura, existe uma maior predisposição a se tornarem obesos posteriormente (SCAFLANI et al., 1992), assim como demonstrado em humanos que possuem alimentação semelhante desde a infância (MILLER, 1979).

Embora as dietas que apresentam alto teor de gordura estejam associadas à hiperfagia (KIM et al., 1998), não foi encontrado, no presente estudo, alterações significativas no consumo calórico entre os animais dos grupos alimentados com dieta hiperlipídica e dieta balanceada, a exemplo do relatado por Oscai et al., 1987 e Duarte et al., 2006. No entanto, estes achados são conflitantes, uma vez que a redução do consumo calórico em animais submetidos à dieta rica em gordura foi relatada por Kretschmer et al., 2005. Em ratos, a quantidade calórica ingerida voluntariamente é bem regulada, contudo é possível desencadear o desenvolvimento da obesidade mesmo sem aumento da quantidade de alimento ingerido, pois mudanças na composição de nutrientes podem alterar a eficiência na utilização do alimento e, conseqüentemente, aumentar os estoques de gordura por caloria consumida resultando no desenvolvimento da obesidade. Neste estudo, encontrou-se que, mesmo sem alterar a quantidade de caloria consumida, a dieta hipercalipídica aumentou significativamente os estoques de gordura central, representados pelo aumento no peso relativo do tecido adiposo branco retroperitoneal. Tais achados são similares aos encontrados por Rozen et al., 1994; Bernardes et al., 2004; Duarte et al., 2006. Alguns estudos têm discutido os efeitos do consumo de dietas hiperlipídicas sobre a adiposidade intra-abdominal e sua relação com o desenvolvimento da obesidade e de doenças crônicas não transmissíveis (MAZONI et al., 2005; HIDA et al., 2005). Existem algumas possibilidades para justificar o aumento da adiposidade central decorrente da ingestão de dieta hiperlipídica. No estudo desenvolvido por Lladó e colaboradores em 2002, os autores observaram redução na atividade lipolítica do tecido adiposo retroperitoneal após ingestão de dieta de cafeteria. Segundo os autores, esta redução foi consequência da alteração dos receptores adrenérgicos (diminuição dos β -adrenorreceptores e aumento dos α -adrenorreceptores) resultando, assim, em aumento do tecido adiposo retroperitoneal. No entanto, Romieu e colaboradores acreditam que o tipo de lipídio ingerido na dieta pode influenciar o acúmulo de adiposidade, visto que alguns trabalhos mostram significativa correlação entre percentual de gordura corporal e percentual

de gordura saturada e monoinsaturada ingerida na alimentação (ROMIEU et al., 1988). Awad e Zepp, já haviam demonstrado, em 1979, que ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (AGS) apresentavam menor taxa de lipólise em relação a animais alimentados com dieta rica em ácidos graxos poli-insaturados, devido à menor atividade da lipase hormônio sensível. Posteriormente (1986), os mesmos autores demonstraram que a dieta rica em AGS altera a composição do triacilglicerol nos adipócitos, modificando a posição dos ácidos graxos. Deste modo, os autores acreditam que uma possibilidade para redução da atividade lipolítica resultante da dieta rica em AGS seja uma consequência de uma menor afinidade entre a lipase hormônio sensível e o triacilglicerol modificado. A distribuição da gordura corporal exerce grande influência nas anormalidades associadas à obesidade, tais como: alterações no metabolismo glicêmico e lipídico, sendo estas as mais encontradas em indivíduos que possuem obesidade central (abdominal) em relação àqueles com obesidade inferior (femoral) (LAFONTAN & LANGIN, 2009).

O exercício físico tem sido recomendado como importante terapia não farmacológica na prevenção e tratamento das doenças crônicas degenerativas, incluindo a hipertensão arterial, diabetes mellitus, aterosclerose, patologias cardiovasculares e obesidade, (ACSM, 2007). O processo de defesa ou prevenção do organismo frente à obesidade é bastante discutido. É sabido que a prática regular de atividade física pode prevenir ou reduzir os efeitos deletérios destas condições patológicas (ZANESCO & ANTUNES, 2007). Diversos estudos reportam que o exercício físico moderado realizado sistematicamente de três a cinco vezes/semana promove redução no peso corporal e na adiposidade, além de melhorar o perfil lipídico e glicídico (SCHRAUWEN et al., 2000; GAUTHIER et al., 2002; BERNARDES et al., 2004; DIZDAR et al., 2004; BURNEIKO et al., 2006). Neste estudo, o treinamento físico de moderada intensidade, durante 16 semanas, promoveu menor ganho de massa corporal, tanto para os animais alimentados com dieta balanceada como para àqueles tratados com dieta hiperlipídica. O peso relativo dos tecidos adiposos brancos retroperitoneal e subcutâneo não diminuiu após o treinamento físico para os animais que receberam dieta hiperlipídica quando comparados aos grupos sedentário e destreinado, no entanto, esses animais não se diferenciaram dos grupos que receberam dieta balanceada, mostrando dessa forma, efeitos benéficos do exercício físico em diminuir o acúmulo de gordura em animais tratados com dieta hiperlipídica. Alguns estudos, encontraram resultados similares quanto ao ganho de peso, que foi menor para os animais tratados com dieta hiperlipídica e submetidos ao treinamento físico (ZAMBON et al., 2009; CHEIK et al., 2006; BERNARDES et al., 2004). Já com relação ao acúmulo de gordura abdominal, diferente deste estudo, estes autores

encontraram menor deposição de gordura no tecido adiposo branco retroperitoneal nos animais treinados.

Quanto ao perfil lipídico, observou-se que o colesterol total apresentou maiores concentrações para os animais dos grupos alimentados com dieta hiperlipídica e que o treinamento físico não foi capaz de atenuar este aumento, corroborando com resultados encontrados na literatura (ZAMBON et al., 2009; CHEIK et al., 2006; BERNARDES et al., 2004). Mas o treinamento físico foi capaz de reduzir níveis de AGL e de aumentar níveis de HDL-colesterol nos animais mantidos com dieta hiperlipídica e ao treinamento. Tais resultados sugerem que, diferenças nas concentrações de colesterol total não foram encontradas entre os grupos tratados com dieta hiperlipídica após o treinamento físico, podendo ser devido ao aumento nas concentrações de HDL-C verificado após intervenção para este grupo. As concentrações de triglicerídeos, glicose e insulina séricas não foram alteradas pela influência da dieta bem como do treinamento físico, diferentemente dos resultados encontrados nos estudos anteriormente citados, onde foi observado aumento dos triglicerídeos e glicemia nos animais tratados com dieta hiperlipídica e posterior redução desses valores nos animais submetidos ao treinamento.

O teste de tolerância à glicose oral (GTT_o) mostrou neste estudo, que ratos tratados com dieta rica em gordura tiveram menor tolerância à glicose, conforme indicaram os maiores valores de área sob a curva glicêmica durante o teste, quando comparados aos animais alimentados com a dieta balanceada. Ao contrário disto, a tolerância à glicose dos animais tratados com dieta hiperlipídica e submetidos ao treinamento físico moderado por 16 semanas (HT150), foi maior em relação os animais sedentários e destreinados que consumiram dieta rica em gordura e, não se diferenciou dos grupos alimentados com dieta balanceada, demonstrando assim que, o treinamento físico por 16 semanas reverteu essa condição. A tolerância à glicose reduzida é um estágio intermediário entre a homeostase glicêmica e a resistência à insulina (ADA, 1997). Diversos fatores estão descritos como causas dessa condição, tais como infecções, citotoxicidade ou lesões nas células beta, sedentarismo, obesidade, desnutrição, estresse, doenças pancreáticas entre outros (SMITH et al., 2000), fatores estes que levam a um desequilíbrio na captação periférica de glicose (musculatura esquelética e tecido adiposo) podendo assim levar à intolerância à glicose (BELKACEMI et al., 2010).

Em relação à taxa de remoção de glicose durante o teste de tolerância à insulina (TTI), observou-se neste estudo que, tanto a administração de dieta hiperlipídica quanto a inatividade física colaboraram para a instalação do estado de resistência à insulina. No

entanto, os animais submetidos ao treinamento físico por 16 semanas tiveram essa condição revertida. Resistência à insulina (RI) é causada por deficiência no seu receptor ou por defeito em algum mecanismo pós-receptor durante sua utilização e assim leva à diminuição e/ou incapacidade da insulina em estimular a utilização de glicose (KIM et al., 1996; ADA, 1997). Vários fatores regulatórios produzidos e secretados pelos adipócitos interferem negativamente na ação da insulina, agindo tanto em seu receptor quanto em moléculas pós-receptor, resultando em RI induzida pela obesidade (PAULI et. al., 2009). Pagliassotti et al., em 2000, demonstraram resultados semelhantes em ratos alimentados com dieta hiperlipídica, onde a redução da ação da insulina ocorreu independente de alterações na gordura corporal dos animais. Hansen et al., em 1998, observaram em ratos que, após 8 semanas de administração de dieta rica em lipídios, houve redução na translocação de GLUT-4 tanto mediada pela insulina como pela contração muscular. Segundo Pauli et al., em 2009, ratos obesos, induzidos por dieta rica em gordura, apresentam menor sensibilidade à insulina, verificada pela menor taxa de remoção da glicose durante o teste de tolerância à insulina, sendo que os autores verificaram significativa redução na fosforilação do IR, IRS-1 e Akt no músculo gastrocnêmio desses animais. No entanto, quando os animais foram submetidos a um protocolo de exercício físico, resultados positivos foram encontrados, tais como aumento na taxa de remoção da glicose ao final do teste de tolerância à glicose e significativo aumento na fosforilação das proteínas IR, IRS-1 e Akt estimulada por insulina. Além disso, o exercício físico reduziu a expressão e/ou atividade de proteínas intracelulares de efeito negativo sobre a via de sinalização da insulina, por exemplo, PTP1B, JNK, IKK e iNOS, e com isso aumentou a sensibilidade à insulina e melhorou a captação de glicose, mesmo na obesidade (ROPELLE, 2006; HANDSCHIN, 2008). A melhora do metabolismo da glicose em indivíduos exercitados deve-se ainda ao efeito do exercício de aumentar a translocação de GLUT-4 por vias moleculares distintas, mediadas por insulina (via IR, IRSs, PI3K, Akt) e /ou via AMPK para a membrana do músculo esquelético, independente de promover redução de massa corporal (JAMES, 1983; LUCIANO, 2002).

Este é um dado importante, visto que muitos trabalhos demonstram que alterações na ação da insulina seriam responsáveis por desencadear o desenvolvimento de diversas patologias, tais como: diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, aterosclerose entre outras doenças crônicas degenerativas (VAN GAAL, 2006).

Um recente estudo abordando a deposição de gordura ectópica em diversos tecidos, tais como fígado, músculo esquelético, pâncreas e coração, relaciona obesidade, disfunção do tecido adiposo e resistência à insulina com uma condição fisiopatológica (SNEL et al., 2012).

Gordura ectópica é definida como armazenamento de triglicerídeos em outros tecidos que não o tecido adiposo. A causa da disfunção do tecido adiposo e consequente armazenamento de gordura ectópica é pouco conhecida. Segundo Bluher, 2009, fatores genéticos, ambientais e comportamentais estão envolvidos podendo favorecer uma resposta fisiopatológica para esse acúmulo de gordura excessivo. Adipócitos humanos podem crescer até 20 vezes de diâmetro e milhares de vezes em volume (JERNAS et al., 2006). No entanto, quando adipócitos se tornam muito grandes (disfuncionais), estes liberam mais adipocinas, desencadeando maiores respostas inflamatórias, podendo assim desencadear hipóxia pela vascularização inadequada para o tecido adiposo expandido. Além disso, essa hipóxia ou o excesso de energia armazenada nos adipócitos induzem ao estresse de retículo endoplasmático (RE) levando a uma resposta de formação de proteínas desdobradas (OZCAN et al., 2004). No RE, as proteínas são traduzidas, enoveladas e avaliadas quanto à qualidade antes de serem liberadas. Com o estresse de RE, o número de proteínas deformadas aumenta e dispara respostas de proteínas desdobradas (UPR). A resposta de proteínas desdobradas ativa genes relacionados ao controle de qualidade de proteínas para aliviar o estresse de RE, mas por outro lado, desencadeia a ativação de vias inflamatórias e a produção de citocinas e quimiocinas que interferem na via de sinalização da insulina. A partir disso, os adipócitos disfuncionais atraem células do sistema imunológico (principalmente os macrófagos) para dentro da fração vascular estromal (espaço no tecido adiposo). Os macrófagos infiltrantes, neste caso, atuam fisiologicamente, pois o estresse de RE gera respostas que irão ativar vias apoptóticas e assim degradar precocemente alguns adipócitos. Visto isso, adipócitos disfuncionais desencadeiam maiores respostas inflamatórias, por excederem a capacidade de armazenamento de triglicerídeos que resulta em hipóxia, levando assim ao estresse de RE. O RE leva a apoptose celular e essa condição leva a um ciclo de feedback positivo para a infiltração de macrófagos, que recrutam mais células do sistema imunológico, e um estado de inflamação crônica é induzido (GREGOR & HOTAMISLIGIL, 2007). Algumas das citocinas e adipocinas, produzidas a partir desse processo, interferem na diferenciação dos adipócitos, e outras na sinalização da insulina. O TNF- α e a IL-6, por exemplo, prejudicam a diferenciação de adipócitos, reduzem a capacidade de armazenamento de lipídios e aumentam a lipólise nos mesmos (aumentando as concentrações de AGL). O aumento da lipólise é um dos principais fatores para alterações funcionais, resultando em incapacidade de recaptção de AGL em excesso na circulação e isto induz a um redirecionamento de lipídios para tecidos periféricos, incluindo o músculo esquelético, fígado, coração e pâncreas, ou seja, maior deposição de gordura ectópica (BLUHER et al., 2009). Se nestes tecidos, o fornecimento de lipídios excede

sua capacidade oxidativa, ocorre acúmulo de lipídios intracelular e a função destes órgãos pode ser prejudicada. Não é o AGL por si, mas sim o acúmulo de intermediários do metabolismo lipídico que parece perturbar os processos metabólicos e prejudicar as funções dos órgãos atingidos. Os AGLs são captados pelas células através de transporte específico nas membranas e já no meio intracelular, proteínas citosólicas específicas guiam os ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) para os locais de oxidação ou esterificação. No tecido cardíaco, por exemplo, o aumento de AGCL promove redução da oxidação de ácidos graxos e maior formação de diacilglicerol (DAG) e ceramida resultando em alterações prejudiciais para a função do miocárdio. O DAG fosforila e ativa a proteína quinase C (PKC) que inibe a sinalização de insulina, resultando em menor captação de glicose e comprometendo a função celular. A ceramida promove uma disfunção mitocondrial, contribuindo para menor oxidação de ácidos graxos, que também possui efeitos negativos na função do miocárdio (SNEL et al., 2012).

Em modelos animais, o acúmulo de TG no miocárdio resultou em disfunção cardíaca, conforme descrito por Zhou et al., 2000 e Christoffersen et al., 2003. Em humanos, é possível medir o acúmulo de TG do miocárdio com grande sensibilidade por hidrogênio marcado através de ressonância magnética (1H-MRS) (VAN DER MEER et al., 2007). Dessa forma, Rijzewijk et al., em 2008 e Iozzo et al., em 2009, verificaram que pacientes com intolerância à glicose e DM2 têm um aumento no teor de TG cardíaco e esse acúmulo de gordura estava associado com infarto e comprometimento da função diastólica do ventrículo esquerdo. Além disso, o aumento da absorção de ácidos graxos cardíacos foi encontrado em indivíduos obesos saudáveis e doentes (DM2) comparados a indivíduos magros saudáveis (PETERSON et al., 2004; RIJZEWIJK et al., 2009). Posteriormente, Rijzewijk e colaboradores em 2009, investigaram o destino dos ácidos graxos intracelulares em indivíduos com DM2 em comparação ao controle e verificaram aumento e não redução da oxidação de ácidos graxos (RIJZEWIJK et al., 2009). Em estudos envolvendo exercício físico, verificou-se que em sujeitos de meia-idade com sobrepeso ou obeso, após treinamento combinado (aeróbico e resistido) por 12 semanas, o acúmulo de lipídios cardíacos reduziu e melhorou a função ventricular esquerda (SCHRAUWEN-HINDERLING et al., 2010). Em obesos com DM2, no entanto, uma intervenção comparável a anterior por 12 semanas não teve efeito sobre o teor de lipídios cardíacos, embora a sensibilidade à insulina bem como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram melhoradas. Assim, os dados acima sugerem que a diminuição de lipídios cardíacos não é um fator determinante para melhora da função do ventrículo esquerdo. No entanto, verifica-se na literatura que a gordura ectópica no miocárdio pode estar

associada à função diastólica prejudicada (RIJZEWIJK et al., 2009) e resistência à insulina (GREIF et al., 2009). O treinamento físico por 12 semanas melhora a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tanto em obesos como em diabéticos tipo 2, conforme mostraram os estudos acima citados.

Neste estudo, nenhuma diferença foi encontrada nas análises cardíacas, o que nos leva a acreditar que não houve acúmulo de gordura ectópica no miocárdio em resposta a administração de dieta hiperlipídica. Apesar de verificar maior acúmulo de gordura no tecido adiposo branco e alterações no perfil lipídico, como maiores concentrações de AGL e colesterol total e menores níveis de HDL-C, além de outras alterações metabólicas como intolerância à glicose e menor sensibilidade à insulina nos animais tratados com dieta hiperlipídica, o alto consumo de gordura não promoveu alterações cardíacas, dessa forma não foi possível analisar os efeitos preventivos do treinamento aeróbio moderado sobre tais parâmetros.

Sobre todos os benefícios do exercício físico, a questão de, por quanto tempo esses benefícios são mantidos depois de cessado o treinamento ainda permanece. Há uma escassez de dados sobre o impacto do destreinamento sobre os parâmetros avaliados neste estudo. Através dos resultados encontrados, verificamos que o efeito benéfico do exercício físico sobre o ganho de peso, que foi menor para os animais treinados, não foi mantido após 8 semanas de destreinamento, não havendo diferença entre os animais sedentários e os dos grupos destreinados. O mesmo foi encontrado para o acúmulo de gordura no tecido adiposo branco retroperitoneal e subcutâneo e para os dados séricos. A melhora na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose para os animais treinados foi completamente revertida após interrupção do exercício físico. Na literatura encontram-se resultados parecidos quanto ao efeito reverso do destreinamento. Bocalini et. al. (2010), avaliando a função cardíaca em ratos, encontraram remodelamento do miocárdio e melhor desempenho contrátil induzidos pelo exercício físico, no entanto, essas mudanças foram perdidas depois de um curto período de destreinamento. Yasari et. al. (2007), verificaram em ratos obesos induzidos com dieta hiperlipídica, um maior acúmulo de gordura corporal após 4 semanas de destreinamento em relação aos animais treinados, e assim como neste estudo, não encontraram diferenças em comparação aos animais sedentários. Evangelista et. al. (2005), estudaram os mecanismos autonômicos e não autonômicos na bradicardia de repouso em ratos e verificaram que a melhora da bradicardia de repouso proporcionada pelo exercício físico foi perdida após 2 semanas de destreinamento. Mostarda et. al. (2009), ao contrário, demonstrou em ratos diabéticos tipo 1, que disfunções cardiovasculares e autonômicas que foram revertidas pelo

exercício físico, foram parcialmente mantidas após 3 semanas de destreino, visto que as variáveis analisadas não retornaram aos valores basais após este período.

Assim, os estudos supracitados demonstram, em sua maioria, que os benefícios observados após treinamento físico em ratos não são mantidos após períodos variados de destreino.

10 CONCLUSÃO

A partir de nossos resultados, podemos concluir que o treinamento aeróbio moderado por 16 semanas atenuou o ganho de massa corporal, reverteu a condição de intolerância à glicose e aumentou a sensibilidade à insulina, diminuiu as concentrações de AGL e aumentou os níveis de HDL-C em animais tratados com dieta hiperlipídica. Os benefícios decorrentes do treinamento físico não foram mantidos após o destreino. O período experimental não foi capaz de promover alterações cardíacas, assim, outros estudos fazem-se necessários, visando promover alterações cardíacas, e então avaliar os efeitos do exercício físico sobre tais alterações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHTEN, J.; GLEESON, M.; JEUKENDRUP, A. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. Hagerstown, v. 34, p. 92-97, 2002.
- ACHTEN, J.; JEUKENDRUP, A. E. Maximal fat oxidation during exercise in trained men. **International Journal of Sports Medicine**. Stuttgart, v. 24, p. 603-608, 2003.
- ADA - American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**. Alexandria, v. 20, p. 1183-97, 1997.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**. Baltimore, v. 120, p. 1640-1645, 2009.
- ANGULO P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **The New England Journal of Medicine**. v. 346, p. 1221-31, 2002.
- ANJOS, L. A. **Obesidade e saúde pública**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2006.
- ARAUJO, G. G.; ARAUJO, M. B.; DANGELO, R. A.; MANCHADO, F.B.; MOTA, C. S. A.; RIBEIRO, C.; MELLO, M. A. R. Máxima fase estável de lactato em ratos obesos de ambos os gêneros. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. São Paulo, v. 15, n. 1, 2009.
- ARAUJO, G. G.; PAPOTI, M.; MANCHADO, F. B.; MELLO, M. A. R.; GOBATTO, C. A. Protocols for hyperlactatemia induction in the lactate minimum test adapted to swimming rats. **Comparative Biochemistry Physiology. A, Molecular & Integrative Physiology**. Nova Iorque, v. 148, p. 888-92, 2007.
- ARNER, P.; KRIEGHOLM, E.; ENGFELDT, P. In Situ Studies of Catecholamine-Induced Lipolysis in Human Adipose Tissue Using Microdialysis. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. Baltimore, v. 254, n. 1, p. 284-8, 1990.
- AWAD, A. B.; CHATTOPADHYAY, J. P. Effect of dietary saturated fatty acids on intracellular free fatty acids and kinetic properties of hormone-sensitive lipase of rat adipocytes. **J Nutr**. v. 116, p. 1095-100, 1986.
- AWAD, A. B.; ZEPP, A. E.; Alteration of rat adipose tissue lipolytic response to norepinephrine by dietary fatty acid manipulation. **Biochem Biophys Res Commun**. v. 86 p. 138-44, 1979.
- BACON, L. & KERN, M. Evaluating a test protocol for predicting maximum lactate steady state. **Journal of Sport Medicine Physiology & Fitness**, v. 39, p. 300-308, 1999.

BALIKIAN, J. R. P.; NEIVA, C. M.; DENADAI, B. S. Effect of an acute beta-adrenergic blockade on the blood glucose response during lactate minimum test. **Journal of Science and Medicine in Sport**. Belconnen, v. 4, n. 3, p. 257-65, 2001.

BELKACEMI, L.; SELSELET-ATTOU, G.; LOUCHAMI, K.; SENER, A.; MALAISSE, W. J. Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. II In vivo investigations. **International Journal of Molecular Medicine**. v. 26, n. 5, p. 759-65, 2010.

BENEKE, R. Anaerobic threshold, individual anaerobic threshold and maximal lactate steady state in rowing. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. Hagerstown, v. 27, p. 863-867, 1995.

BENEKE, R. Methodological aspects of maximal lactate steady state-implications for performance testing. **European Journal of Applied Physiology**. Heidelberg, v. 89, p. 95-99, 1995.

BERNARDES, D.; MANZONI, M. S. J.; SOUZA, C. P.; TENÓRIO, N.; DÂMASO, A. R. Efeitos da dieta hiperlipídica e do treinamento de natação sobre o metabolismo de recuperação ao exercício em ratos. **Rev. Bras. Educ. Fís. Esp.** São Paulo, v. 18, n. 2, p. 191-200, 2004.

BLUHER, M. Adipose tissue dysfunction in obesity. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**. Leipzig, v. 117, n. 6, p. 241-250, 2009.

BOCALINI, D. S.; CARVALHO, E. V. A.; SOUSA, A. F. M.; LEVY, R. F.; TUCCI, P. J. F. Exercise training-induced enhancement in myocardial mechanics is lost after 2 weeks of detraining in rats. **European Journal of Applied Physiology**. Heidelberg, v. 109, n. 5, p. 909-914, 2010.

BODEN, G.; SHULMAN, G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. **European Journal of Clinical Investigation**. Oxford, v. 32, n. 3, p. 14-23, 2002.

BOTEZELLI, J. D. et. al. Chronic consumption of fructose rich soft drinks alters tissue lipids of rats. **Diabetology and Metabolic Syndrome**. v. 2, n. 1, 2010.

BURNEIKO, R. C. M.; DINIZ, Y. S.; GALHARDI, C. M.; RODRIGUES, H. G.; EBAID, G. M.; FAINE, L. A. et. al. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. **Food Chem Toxicol**. v. 44, n. 7, p.1167-72, 2006.

CAMPBELL, C. S. G. **Influência da administração de glicose e cafeína sobre a intensidade de exercício correspondente a Máxima Fase Estável de Lactato determinada pelo Lactato Mínimo e pela Glicemia Mínima**. 1998. Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade Humana) – Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 1998.

CARTER, H.; JONES, A. M.; BARSTOW, T. J.; BURNLEY, M.; WILLIAMS, C. A.; DOUST, J. H. Oxygen uptake kinetics in treadmill running and cycle ergometry: a comparison. **Journal of Applied Physiology**. v. 89, n. 3, p. 899-907, 2000.

CESARETTI, M. L. R.; KOHLMANN, J. R. O. Modelos Experimentais de Resistência à Insulina e Obesidade: Lições Aprendidas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 50, n. 2, p. 190-197, 2006.

CHEIK, N. C.; GUERRA, R. L. F.; VIANA, F. P.; ROSSI, E. A.; CARLOS, I. Z.; VENDRAMINI, R. et. al. Efeito de diferentes frequências de exercício físico na prevenção da dislipidemia e da obesidade em ratos normo e hipercolesterolêmicos. **Rev. bras. Educ. Fís. Esp.** v. 20, n. 2, p. 121-29, 2006.

CHRISTOFFERSEN, C.; BOLLANO, E.; LINDEGAARDETAL, M. L. S.; Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice. **Endocrinology**. v. 144, n. 8, p. 3483-3490, 2003.

CONWAY, B.; RENE, A. Obesity as a disease: no lightweight matter. **Obesity Review**. v. 5, p. 145-51, 2004.

DÂMASO, A. **Obesidade**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

DEITEL, M. Overweight and Obesity Worldwide now Estimated to Involve 1.7 Billion People. **Obesity Surgery**. v. 13, p. 329-330, 2003.

DIZDAR, O.; ALYAMAÇ, E. Obesity: an endocrine tumor? **Med Hypotheses**. v. 63, n. 5, p. 790, 2004.

DONNELLY, J. E.; BLAIR, S. N.; JAKICIC, J. M.; MANORE, M. M.; RANKIN, J. W.; SMITH, B. K. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Med. Sci. Sports Exercise**. v. 41, p. 459-471, 2009.

DUARTE, A. C. G. O.; FONSECA, D. F.; MANZONI, M. S. J.; SOAVE, C. F.; SENE-FIORESE, M.; DÂMASO, A. R. et. al. Dieta hiperlipídica e capacidade secretória de insulina em ratos. *Rev. Nutr. Campinas*. v. 19, n. 3, p. 341-348, 2006.

DUARTE, F. O. **Adaptações metabólicas a dois tipos de treinamento moderado de natação, contínuo e intermitente, em ratos machos adultos alimentados com dieta normocalórica e hipercalórica**. 2001. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2001.

DURSTINE, J. L.; HASKELL, W. L. Effects of exercise on plasma lipids and lipoproteins. **Exercise and Sport Sciences Reviews**. v. 22, p. 477-521, 1994.

EBBELING, C. B.; PAWLAK, D. B.; LUDWIG, D. S. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. **Lancet**. v. 360, p. 473-82, 2002.

ELKS, C. M.; FRANCIS, J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. **Current Hypertension Reports**. v. 12, n. 2, p. 99-104, 2010.

ELOBEID, M. A.; ALLISON, D. B. Putative environmental-endocrine disruptors and obesity: a review. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**. v. 15 p. 403-8, 2008.

ENGELS, R. C.; JONES, J. B. Causes and elimination of erratic blank in enzymatic metabolic assays involving the use of NAD in alkaline hydrazine buffers: improved conditions for assay of L-glutamate, L-lactate and other metabolites. **Analytical Biochemistry**. v. 88, p. 475-84, 1978.

EPSTEIN, L. H.; PALUCH, R. A.; KALAKANIS, L. E.; GOLDFIELD, G. S.; CERNY, F. J.; ROEMMICH, J. N. How much activity do youth get? A quantitative review of heart-rate measured activity. **Pediatrics in Review**. v. 108, n. 3, p. 44, 2001.

ERIKSSON, J.; TAIMELA, S.; KOIVISTO, V.A. Exercise and the Metabolic Syndrome. **Diabetologia**. v. 40, p. 125-35, 1997.

ESTADELLA, D.; OYAMA, L. M.; DÂMASO, A. R.; RIBEIRO, E. B.; OLLER NASCIMENTO, C. M. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition**. v. 20, n. 2, p. 218-24, 2004.

EVANGELISTA, F. S.; MARTUCHI, S. E. D.; NEGRÃO, C. E.; BRUM, P. C. Loss of resting bradycardia with detraining is associated with intrinsic heart rate changes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 38, p. 1141-1146, 2005.

EZZATI, M.; LOPEZ, A. D.; RODGERS, A.; VAN DER HOORN, S.; MURRAY, C. J. L. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. **Lancet**. Londres, v. 360, p. 1347-1360, 2002.

FARPOUR-LAMBERT, N. J.; AGGOUN, Y.; MARCHAND, L. M.; MARTIN, X. E.; HERMANN, F. R.; BEGHETTI, M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. **Journal of The American College of Cardiology**. v. 15;54, n. 25, p. 2396-406, 2009.

FERNANDES, R. A.; ZANESCO, A. Early physical activity promotes lower prevalence of chronic diseases in adulthood. **Hypertension Research**. v. 33, n. 9, p. 926-31, 2010.

FISBERG, M. **Atualização em obesidade na infância e adolescência**. Ed. Atheneu, 2004.

FLATT, J. P. Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 45 p. 296-306, 1987.

FLATT, J. P. Use and storage of carbohydrate and fat. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 61, p. 952-9, 1995.

FONTAINE, K. R.; REDDEN, D. T.; WANG, C.; WESTFALL, A. O.; ALLISON, D. B. Years of Life Lost Due to Obesity. **JAMA**. v. 289, n. 2, p. 187-193, 2003.

FRANCISCHI, R. P.; PEREIRA, L. O.; LANCHÁ JR, A. H. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. **Rev. Paul. Educ. Fís**. v. 15, n. 2, p. 117-40, 2001.

GAÍVA, M. H. G.; COUTO, R. C.; OYAMA, L. M.; COUTO, G.E.; SILVEIRA, V. L.; RIBEIRO, E. B. et. al. Polysaturated fatty acid-rich diets: effect on adipose tissue metabolism in rats. **Br J Nutr**. v. 86, n. 2, p. 371-7, 2001.

GALINIER, M.; PATHAK, A.; RONCALLI, J.; MASSABUAU, P. Obesity and cardiac failure. **Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux**. v. 98, n. 1, p. 39-45, 2005.

GAUTHIER, M. S.; COUTURIER, K.; LATOUR, J. G.; LAVOIE, J. M. Concurrent exercise prevents high-fat-diet-induced macrovesicular hepatic steatosis. **J Appl Physiol**. v. 94, n. 6, p. 2127-34, 2003.

GHEZZI, A. C.; CAMBRI, L. T.; RIBEIRO, C.; BOTEZELLI, J. D.; MELLO, M. A. R. Impact of early fructose intake on metabolic profile and aerobic capacity of rats. **Lipids in Health and Disease**. v. 10, n. 3, 2011.

GILES, K. W.; MYERS, A. An Improved Diphenylamine Method for the Estimation of Deoxyribonucleic Acid. **Nature**. v. 206, p. 93, 1965.

GOBATTO, C. A.; SIBUYA, C. Y.; AZEVEDO, J. R. M.; LUCIANO, E.; KOKUBUN, E.; MELLO, M. A. R. Caracterização da intensidade de exercício e do efeito de treinamento físico no modelo de natação de ratos Wistar. **Revista Motriz**. Rio Claro, v. 7, p. 57-62, 2001.

GREEN, H. J.; HOUSTON, M. E.; THOMSON, J. A.; SUTTON, J. R.; GOLLNICK, P. D. Metabolic consequences of supramaximal arm work performed during prolonged submaximal leg work. **Journal of Applied Physiology**. v. 46, p. 249-255, 1979.

GREENWAY, F.; SMITH, R. The future of obesity research. **Nutrition The International Journal of Applied and Basic Nutritional Science**. v. 16, p. 976-82, 2000.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. **Journal of Lipid Research**. v. 48, n. 9, p. 1905-1914, 2007.

GREIF, M.; BECKER, A.; VON ZIEGLER, F. et. al. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. v. 29, n. 5, p. 781-786, 2009.

GUEDES, D. P. et al. Fatores de risco cardiovasculares em adolescentes: indicadores biológicos e comportamentais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 86, p. 439-50, 2006.

GUSTAT, J.; ELKASABANY, A.; SRINIVASAN, S.; BERESON, S. Relation of abdominal height to cardiovascular risk factors in young adults. **American Journal of Epidemiology**. v. 151, p. 885-91, 2000.

GUSTAT, J.; SRINIVASAN, S. R.; ELKASABANY, A.; BERENSON, G. S. Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: The Bogalusa Heart Study. **Journal of Clinical Epidemiology**. v. 55, p. 997-1006, 2002.

HANDSCHIN, C.; SPIEGELMAN, B. M. The role of exercise and PGC-1 in inflammation and chronic disease. **Nature**. v. 454, p. 463-9, 2008.

HANSEN, P. A.; HAN, D. H.; MARSHALL, B. A.; NOLTE, L. A.; CHEN, M. M.; MUECKLER, M. et. al. High Fat Diet Impairs Stimulation of Glucose Transport in Muscle. **J Biol Chem**. v. 273, p. 26157-63, 1998.

HASKELL, W. L.; LEE, I. M.; PATE, R. R.; POWELL, K. E.; BLAIR, S. N.; FRANKLIN, B. A. et al. Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**. v. 116, p. 1081-1093, 2007.

HECK, H.; MADER, A.; HESS, G.; MUCK, S.; HOLLMAN, W. Justification of the 4,0 mmol/L lactate threshold. **International Journal of Sports Medicine**. v. 6, p. 117-130, 1985.

HERBERT, V. et al. Coated Charcoals immunoassay of insulin. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 25, p. 1375-84, 1965.

HERMSDORFF, H. H. M.; MONTEIRO, J. B. R. Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde está o problema? **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 48, n. 6, p. 803-811, 2004.

HIDA, K.; WADA, J.; EGUCHI, J.; ZHANG, H.; BABA, M.; SEIDA, A. et. al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. **Proc Natl Acad Sci USA**. v. 102, n. 30, p. 10610-5, 2005.

HIRATA, A. E.; ANDRADE, I. S.; VASKEVICIUS, P.; DOLNIKOFF, M. S. Monosodium glutamate (MSG)-obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 30, p. 671-674, 1997.

HIRATA, M.; HIRATA, R. D. C. **Dislipidemias** In: Osmar Monte, Carlos Eduardo Longui, Luis Eduardo Calliari, Cristiane Kochi (Org). **Endocrinologia para Pediatria**. 3ed. São Paulo: Atheneu. v. 81 p. 901-920, 2006.

IOZZO, P.; LAUTAMAKI, R.; BORRA, R. et. al. Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 94, n. 11, p. 4472-82, 2009.

ISSEKUTZ, B.; MILLER, H. I.; PAUL, P.; RODAHL, K. Effect of Lactic Acid on Free Fatty Acids and Glucose Oxidation in Dogs. **The American Journal of Physiology**. v. 209, n. 6, p. 1137-1144, 1965.

ISSEKUTZ, B.; SHAW, W. A.; ISSEKUTZ, T. B. Effect of Lactate on FFA and Glycerol Turnover in Resting and Exercising Dogs. **Journal of Applied Physiology**. v. 39, n. 3, p. 349-353, 1975.

JAMES, D. E.; BURLEIGH, K. M.; KRAEGEN, E. W.; CHISHOLM, D. J. Effect of acute exercise and prolonged training on insulin response to intravenous glucose in vivo in rat. **J Appl Physiol**. v. 55, n. 6, p. 1660-4, 1983.

JERNAS, M.; PALMING, J.; SJOHOLM, K. et. al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. **The FASEB Journal**. v. 20, n. 9, p. 1540-1542, 2006.

JONES, A. M.; DOUST, J. H. The validity of the lactate minimum test for determination of the maximal lactate steady state. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. v. 30, n. 8, p. 1304-1313, 1998.

KIM, C. H.; YOUN, J. H.; PARK, J. Y.; HONG, S. K.; PARK, K. S.; PARK, S. W. et. al. Effects of high fat diet and exercise training on intracellular glucose metabolism in rats. *Am J Physiol*. v. 278, n. 6, p. E977-84, 2000.

KIM, E. M.; WELCH, C. C.; GRACE, M. K.; BILLINGTON, C. J.; LEVINE, A. S. Effects of palatability-induced hyperphagia and food restriction on mRNA levels of neuropeptide Y in the arcuate nucleus. *Brain Res*. v. 806, n. 1, p. 117-21, 1998.

KIM, J. K.; WI, J. K.; YOUN, J. H. Metabolic impairment precedes insulin resistance in skeletal muscle during high-fat feeding in rats. *Diabetes*. v. 45, p. 651-8, 1996.

KINDERMAN, W.; SIMON, G.; KEUL, J. The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of work load intensities during endurance training. *European Journal of Applied Physiology*. v. 42, p. 25-34, 1979.

KIZER, J. S.; NEMEROFF, C. B.; YOUNGBLOOD, W.W. Neurotoxic amino acids and structurally related analogs. *Pharmacol Rev*. v. 29, n.4, p. 301-18, 1978.

KRETSCHMER, B.D.; SCHELLING, P.; BEIER, N.; LIEBSCHER, C.; TREUTEL, S.; KRUGER, N. et. al. Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life Science*. v. 76, n. 14, p. 1553-73, 2005.

KUSUNOKI, M.; STORLIEN, L. H.; MACDESSI, J.; OAKES, N. D.; KENNEDY, C.; CRISHOLM, D. J. et. al. Muscle glucose uptake during and after exercise is normal in insulin-resistant rats. *Am J Physiol*. v. 264, n. 27, p. E167-72, 1993.

LLADÓ, I.; RODRIGUEZ-CUENCA, S.; PUJOL, E.; MONJO, M.; ESTRANY, M.; ROCA, P.; Gender effects on adrenergic receptor expression and lipolysis in white adipose tissue of rats. *Obesity Research*. v. 10, p. 296-305, 2002.

LAFONTAN, M.; LANGIN, D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Progress in Lipid Research*. v. 48, p. 275-297, 2009.

LAKKA, T. A.; LAAKSONEN, D. E.; LAKKA, H. M.; MÄNNIKKÖ, N.; NISKANEN, L. K.; RAURAMAA, R.; SALONEN, J.T. Sedentary Lifestyle, Poor Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. v. 35, p. 1279-1286, 2003.

LARSSON, B.; SVARDSUDD, K.; WELIN, L.; WILHELMSSEN, L.; BJORNTORP, P.; TIBBLIN, G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *British Medical Journal*. v. 288, p. 1401-4, 1984.

LESSA, I. *O Adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não-transmissíveis*. São Paulo: Editora Hucitec-Abrasco, 1998.

- LOWRY, O. H.; ROSEBROUG, N. J.; FARR, A. L.; RANDALL, R. T. Protein measurement with the folinphenol reagent. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 193, p. 265-275, 1951.
- LUCIANO, E.; CARNEIRO, E. M.; CARVALHO, C. R.; CARVALHEIRA, J. B.; PERES, S. B.; REIS, M. A. et. al. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. **Eur J Endocrinol**. v. 147, n. 1, p. 149-57, 2002.
- LUNDBAECK, K. Intravenous glucose tolerance test as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. **British Medical Journal**. v. 2, p. 1507-1513, 1962.
- MACINTOSH, B. R.; ESAU, S.; SVEDAHL, K. The lactate minimum test for cycling: estimation of the maximal lactate steady state. **Canadian Journal of Applied Physiology**. v. 27, n. 3, p. 232-49, 2002.
- MADER, A.; HECK, H. A theory of metabolic origin of the anaerobic threshold. **International Journal of Sports Medicine**. v. 7, suppl. 1, p. 45-65, 1986.
- MAGAREY, A. M.; DANIELS, L. A.; BOULTON, T. J.; COCKINGTON, R. A. Predicting obesity in early adulthood from childhood and parental obesity. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**. v. 27, p. 505-13, 2003.
- MANZONI, M. S.; ROSSI, E. A.; CARLOS, I. Z.; VENDRAMINI, R. C.; DUARTE, A. C.; DÂMASO, A. R. Fermented soy product supplemented with isoflavones affected fat depots in juvenile rats. **Nutrition**. v. 21, n. 10, p. 1018-25, 2005.
- MARMO, M. R. et. al. Neonatal monosodium glutamate treatment increases epidymal adipose tissue sensitivity to insulin there – month old rats. **Brazilian Journal of Medical Biological Research**. v. 27, p. 1249-53, 1994.
- MARTI, A.; MARCOS, A.; MARTINEZ, J. Obesity and immune function relationships. **Obesity Reviews**. v. 2, p. 131-40, 2001.
- MARTÍNEZ, J. A.; FRUHBECK, G. Regulation of energy balance and adiposity: a model with new approaches. **J Physiol Biochem**. v. 52, p. 255-8, 1996.
- MATHEWS, J. N. S.; ALTMAN, D. G.; CAMPBELL, M. J.; ROYSTON, P. Analysis of serial measurements in medical research. **British Medical Journal**. v. 27, p. 230-235, 1990.
- MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**. v. 314, p. 1-16, 2010.
- MELLO, M. A. R. et. al. Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. **Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR**. v. 33, p. 63-71, 2001.
- MELLO, M. A. R.; MOURA, L. P.; RIBEIRO, C.; BARBANERA, P.; DALIA, R. A.; CAMBRI, L. et. al. Determination of anaerobic threshold in weanling rats by lactate minimum test. **In: 15th Annual Congress of the European College of Sport Science, 2010**,

Antlya. Book of Abstracts 15th Annual Congress of the European College of Sport Science. v. 15, p. 171-172, 2010.

MENDES, M. J. F. L.; ALVES, J. G. B.; ALVES, A. V.; SIQUEIRA, P. P.; FREIRE, E. F. C. Associação de fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes e seus pais. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.** v. 6, supl. 1, p. 49-54, 2006.

MENDONÇA, A. C.; CARNEIRO, E. M.; BOSQUEIRO, J. R.; CREPALDI-ALVES, S. C.; BOSCHERO, A. C. Development of the insulin secretion mechanism in fetal and neonatal rat pancreatic B-cells: response to glucose, K⁺, theophylline, and carbamylcholine. **Braz J Med Biol Res.** v. 31, n. 6, p. 841-6, 1998.

MILLER, D. S. Non-genetic models of obesity. In Festing MFW, editor. **Animal Models of Obesity.** London: Oxford University Press. p. 131-40, 1979.

MOSTARDA, C.; ROGOW, A.; SILVA, I. C.; DE LA FUENTE, R. N.; JORGE, L.; RODRIGUES, B. et. al. Benefits of exercise training in diabetic rats persist after three weeks of detraining. **Auton Neurosci.** v. 145, n. 1-2, p. 11-6, 2009.

MOTA, C. et al., Training exercise at the aerobic/anaerobic metabolic transition prevents glucose intolerance in neonatal alloxan treated rats. **BioMed Central Endocrine Disorders.** v. 8, p. 11, 2008.

MOURA, L. P.; BOTEZELLI, J. D.; DALIA, R. A.; ARAUJO, M. B.; SILVA, A. C.; RIBEIRO, C. et. al. Induction of fatty liver in rats on a high fat diet. In: The 7th International Conference Proceedings, 2010, Dallas - EUA. **Functional Foods in the Prevention and Management of Metabolic Syndrome.** v. 17, p. 152-153, 2010.

MOURA, L. P.; DALIA, R. A.; ARAUJO, M. B.; SILVA, A. C.; RIBEIRO, C.; VOLTARELLI, F.A.; MELLO, M. A. R. Nonalcoholic fatty liver disease induced by high fat diet in rats. In: The 2nd International Congress on Abdominal Obesity, 2011, Buenos Aires - Argentina. **Official Journal of the International Chair on Cardiometabolic Risk.** v. 4, p. 113, 2011.

MOURA, R. F. et. al. Capacidade aeróbia der atos alimentados com dieta rica em frutose. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte.** v. 14, p. 422-426, 2008.

MURRAY, C. J. L.; LOPEZ, A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. **The Lancet.** v. 349, p. 1498-1504, 1997.

NEIVA, C. M.; BUNC, V.; MELLO, M. Glicemia, insulinemia e trigliciridemia de ratos diabéticos experimentais e alimentados com dieta hiperlipídica, submetidos a treinamento físico aeróbio e anaeróbio. **Revista Científica da Universidade de Franca,** 1999.

NOGUEIRA, D. M. et al. Métodos de Bioquímica Clínica. Técnica e Interpretação. São Paulo: Pancast. p. 468, 1990.

OMS, Organização Mundial de Saúde. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/ NCD/NCS v. 2, p. 31-33, 1999.

OSCAI, L. B.; MILLER, W. C.; ARNALL, D. A. Effects of dietary sugar and of dietary fat on food intake and body fat content in rats. **Growth**. v. 51, n. 1, p. 64-73, 1987.

OZCAN, U.; CAO, Q.; YILMAZ, E. et. al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. **Science**. v. 306, n. 5695, p. 457-461, 2004.

PAGLIASSOTTI, M. J.; GAYLES, E. C.; PODOLIN, D. A.; WEI, Y.; MORIN, C. L. Developmental stage modifies diet-induced peripheral insulin resistance in rats. **Am J Physiol**. v. 278, p. 66-73, 2000.

PAULI, J. R. et. al. New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 53, n. 4, p. 399-408, 2009.

PELLANDA, L. C.; ECHENIQUE, L.; BARCELLOS, L. M. A.; MACCARI, J.; BORGES, F. K.; ZEN, B. L. Ischemic heart disease: prevention should begin in childhood. **Journal of Pediatrics**. v. 78, n. 2, p. 91-6, 2002.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHETA JR, A. H. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 47, n. 2, p. 111-126, 2003.

PETERSON, L. R.; HERRERO, P.; SCHECHTMAN, K. B. et. al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. **Circulation**. v. 109, n. 18, p. 2191-2196, 2004.

POULTER, N. Global risk of cardiovascular disease. **Heart**. v. 89, suppl. 2, p. 112-5, 2003.

PRUETT, E. D. R. FFA mobilization during and after prolonged severe muscular work in men. **Journal of Applied Physiology**. v. 29, p. 809-815, 1970.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **Journal of Nutrition**. v. 123, p. 1939-51, 1993.

REN, J.; ZHU, B. H.; RELLING, D. P.; ESBERG, L. B.; CEYLAN-ISIK, A. F. High-fat diet-induced obesity leads to resistance to leptin-induced cardiomyocyte contractile response. **Obesity. Silver Spring**, v. 16, n. 11, p. 2417-23, 2008.

RIJZEWIJK, L. J.; VAN DER MEER, R. W.; LAMB, H.J. et. al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 54, n. 16, p. 1524-1532, 2009.

RIJZEWIJK, L. J.; VAN DER MEER, R. W.; SMIT, J. W. A. et. al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 52, n. 22, p. 1793-1799, 2008.

ROBINSON, A. M. & WILLIAMSON, D. H. Control of glucose metabolism in isolated acini of the lactating mammary gland of the rat: effects of oleat on glucose utilization and lipogenesis. **Biochemistry Journal**. v. 170, p. 609-613, 1978.

ROMIEU, I.; WILLETT, W. C.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A.; SAMPSON, L.; ROSNER, B. et. al. Energy intake and other determinants of relative weight. **Am J Clin Nutr**. v. 47, p. 406-12, 1988.

ROMIJN, J. A. et al., Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**. v. 265, p. 380-391, 1993.

ROPELLE, E. R. et. al. Acute exercise modulates the Foxo1/PGC-1 α pathway in the liver of diet-induced obesity rats. **The Journal of Physiology**. v. 587, p. 2069-2076, 2009.

ROPELLE, E. R. et. al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. **The Journal of Physiology**. v. 577, p. 997-1007, 2006.

ROSS, R.; BRADSHAW, A. J. The future of obesity reduction: Beyond weight loss. **Nature Reviews Endocrinology**. v. 5, p. 319-326, 2009.

ROZEN, R.; BRIGANT, L.; APFELBAUN, M. Effects of cycles of food restriction followed by ad libitum refeeding on body composition and energy expenditure in obese rats. **Am J Clin Nutr**. v. 59, n. 3, p. 560-5, 1994.

SCHRAUWEN, P.; WESTERTERP, K. R. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. **Br J Nutr**. v. 84, n. 4, p. 417, 2000.

SCHRAUWEN-HINDERLING, V. B.; HESSELINK, M. K. C.; MEEEX, R. et. al. Improved ejection fraction after exercise training in obesity is accompanied by reduced cardiac lipid content. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 95, n. 4, p. 1932-1938, 2010.

SCLAFANI, A. Dietary obesity models. In: Björntorp P, Brodoff BN, editors. Obesity. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, p. 241-8, 1992.

SIMÕES, H. G. **Respostas metabólicas e hormonais durante os testes de determinação do limiar anaeróbio individual e lactato mínimo**. 2002. Tese de Doutorado – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2002.

SIMÕES, H. G.; CAMPBELL, C. S.; TANO, M. H.; MELLO, F.; MAZIERO, D. C.; BALDISSERA, V. Lactate minimum test in swimming: relationship to performance and maximal lactate steady state. **Medicine Science in Sports Exercise**. v. 32 p. 161, 2000.

SIMÕES, H. G.; DENADAI, B. S.; BALDISSERA, V.; CAMPBELL, C. S. G. Relationships and significance of lactate minimum, critical velocity, heart rate deflection and 3000m track-tests for running. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**. 2004.

SINAIKO, A. Obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. **Journal of Pediatrics**. v. 83, p. 3-4, 2007.

SJODIN, B.; JACOBS, I. On set of blood lactate accumulation and marathon running performance. **International Journal of Sports Medicine**. v. 2, p. 23-26, 1981.

SKURK, T.; ALBERTI-HUBER, C.; HERDER, C. et al. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 92, p. 1023-1033, 2007.

SMITH, S. R.; De JONGE, L.; ZACHWIEJA, J. J.; ROY, H.; NGUYEN, T.; ROOD, J. C. et al. Fat and carbohydrate balances during adaptation to a high-fat. **Am J Clin Nutr**. v. 71, p. 450-7, 2000.

SNEL, M.; JONKER, J. T.; SCHOONES, J.; LAMB, H.; ROOS, A.; PIJL, H. et. al. Ectopic Fat and Insulin Resistance: Pathophysiology and Effect of Diet and Life style Interventions. **International Journal of Endocrinology**. ID983814, doi:10.1155/2012/983814, p. 1-18, 2012.

TEGTBUR, U.; BUSSE, M. W.; BRAUMANN, K. M. Estimation of individual equilibrium between production and catabolism during exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 25, n. 5, p. 620-627, 1993.

TEGTBUR, U.; MACHOLD, H.; MEYER, H.; STORP, D.; BUSSE, M. W. Determining the extent of intensive physical performance in patients with coronary heart disease. **Zeitschrift fur Kardiologie**. v. 90, n. 9, p. 637-45, 2001.

THOMPSON, D.; KARPE, F.; LAFONTAN, M.; FRAYN, K. Physical Activity and Exercise in the Regulation of Human Adipose Tissue Physiology. **Physiol Rev**. v. 92, p. 157-191, 2012.

TURCOTTE, L. P.; KIENS, B. Saturation Kinetics of Palmitate Uptake in Perfused Skeletal Muscle. **Elsevier**. v. 279, p. 327-329, 1991.

UTZSCHNEIDER, K. M.; KAHN, S. E. Review: The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 91, p. 4753-61, 2006.

VAGUE, J. The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 4, p. 20-34, 1956.

VAN DER MEER, R. W.; DOORNBOS, J.; KOZERKE, S. et. al. Metabolic imaging of myocardial triglyceride content: reproducibility of ¹H MR spectroscopy with respiratory Navigator gating in volunteers. **Radiology**. v. 245, n. 1, p. 251-257, 2007.

VAN GAAL, L. F.; MERTENS, I. L.; DE BLOCK, C. E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. **Nature**. v. 444, n. 7121, p. 875-80, 2006.

VISSCHER, T.; SEIDELL, J. C.; MOLARIUS, A.; VAN DER KUIP, D.; HOFMAN, A.; WITTEMAN, J. C. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: The Rotterdam study. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**. v. 25, p. 1730-5, 2001.

VOLTARELLI, F. A.; GOBATTO, C. A.; MELLO, M. A. R. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 35, p. 1339-1344, 2002.

VOLTERA, A. F.; CESARETTI, M. R.; GINOZA, M.; KOHLMANN, J. R. O Efeito da Indução de Obesidade Neuroendócrina sobre a Hemodinâmica Sistêmica e a Função Ventricular Esquerda de Ratos Normotensos. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 52, n. 1, p. 47-54, 2008.

WAKI, H.; TONTONOZ, P. Endocrine functions of adipose tissue. **Annu Rev Pathol**. v. 2, p. 31-56, 2007.

WALKER, S. P.; RIMM, E. B.; ASCHERIO, A.; KAWACHI, I.; STAMPFER, M. J.; WILLETT, W. C. Body size and fat distribution as predictors of stroke among U.S. men. **American Journal of Epidemiology**. v. 144, p. 1143-50, 1996.

WASSERMAN, K.; Mc. ILROY, M. B. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. **American Journal of Cardiology**. v. 14, p. 844-852, 1964.

WASSERMAN, Z. et al. Mechanisms and patterns of blood lactate increase during exercise in man. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 18, p. 344-352, 1986.

WHO - World Health Organization. Obesity – preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity, 2007.

WINICK, M.; BASEL, J. A.; ROSSO, P. A Nutrition and cell growth. In: Winick M. Nutrition and development. John Wiley & Sons, New York, p. 49-97, 1972.

WITZTUM, J. L.; STEINBERG, D. Role of Oxidized Low Density Lipoprotein in Atherogenesis. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 88, n. 6, p. 1785-1792, 1991.

YASARI, S.; DUFRESNE, E.; PRUD'HOMME, D.; LAVOIE, J. M. Effect of the detraining status on high-fat diet induced fat accumulation in the adipose tissue and liver in female rats. **Physiol Behav**. v. 891, n. 2-3, p. 281-9, 2007.

ZAMBON, L.; DUARTE, F. O.; FREITAS, L. F.; SCARMAGNANI, F. R. R.; DÂMASO, A. R.; DUARTE, A. C. G. O. et. al. Efeitos de dois tipos de treinamento de natação sobre a adiposidade e o perfil lipídico de ratos obesos exógenos. **Rev. Nutr. Campinas**. v. 22, n. 5, p. 707-715, 2009.

ZANESCO, A.; ANTUNES, E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 114, p. 307-317, 2007.

ZHOU, Y. T.; GRAYBURN, P.; KARIM, A. et. al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v. 97, n. 4, p. 1784-1789, 2000.

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO INTITULADO:
TREINAMENTO AERÓBIO NA PREVENÇÃO DE ALTERAÇÕES CARDÍACAS
DECORRENTES DA OBESIDADE EM RATOS (*Rattus norvegicus albinus*, *Wistar*)**

Amanda Christine da Silva Sponton
Orientanda

Me. Leandro Pereira de Moura
Co-orientador

Prof. Dr. Eduardo Kokubun
Orientador