

**GLEISSON ALISSON PEREIRA DE BRITO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**Efeitos do exercício sobre o desenvolvimento do tecido adiposo marrom e  
parâmetros metabólicos em modelo de obesidade induzido por glutamato  
monossódico (GMS)**

**CURITIBA**

**2011**

**GLEISSON ALISSON PEREIRA DE BRITO**

**Efeitos do exercício sobre o desenvolvimento do tecido adiposo marrom e parâmetros metabólicos em modelo de obesidade induzido por glutamato monossódico (GMS)**

Monografia de graduação apresentada como requisito parcial para a obtenção de grau de bacharel no curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Fernandes

**CURITIBA**

**2011**

## **Sumário**

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....         | <b>1</b>  |
| <b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....      | <b>6</b>  |
| <b>3. OBJETIVOS</b> .....          | <b>7</b>  |
| <b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> ..... | <b>8</b>  |
| <b>5.0 RESULTADOS</b> .....        | <b>13</b> |
| <b>6.0 DISCUSSÃO</b> .....         | <b>18</b> |
| <b>7.0. CONCLUSÕES</b> .....       | <b>22</b> |
| <b>8.0. REFERÊNCIAS</b> .....      | <b>23</b> |

## Resumo

O objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos do exercício crônico sobre parâmetros metabólicos, como o perfil bioquímico sanguíneo, bem como sobre parâmetros biométricos, como massa corporal, índice Lee, massa de tecido adiposo marrom (TAM) e tamanho de adipócitos do TAM. Após o nascimento, ratos machos da linhagem Wistar foram injetados por cinco dias consecutivos com solução de glutamato monossódico (GMS) (4mg/g p.c.) para indução de um modelo de obesidade, ou solução salina hiperosmótica como controle. Após 90 dias os animais injetados com GMS foram distribuídos nos grupos: obeso sedentário (OBS) e obeso exercitado (OBEX), e aqueles injetados com salina compuseram os grupos: controle sedentário (CS) e controle exercitado (CEX). Os animais exercitados executaram uma hora de natação por dia, cinco dias por semana, com sobrecarga de até 6% do peso corporal, durante período de 8 semanas. Dois dias após a última sessão de exercício, após 12 horas de jejum, os animais foram ortotanasiados e a partir do plasma foram mensurados a glicemia, colesterol total e HDL colesterol. O tecido adiposo marrom (TAM) foi retirado e pesado. Do TAM foram isolados os adipócitos e realizada mensuração do tamanho médio. Os animais obesos apresentaram massa corporal inferior àquela observada nos animais controles, porém índice Lee superior. Nos animais obesos exercitados observou-se índice Lee inferior aquele verificado para os animais obesos sedentários. O exercício reduziu o colesterol total, aumentou o HDL colesterol e não modificou a glicemia. Adicionalmente, a massa de TAM nos animais exercitados foi maior que aquela observada nos animais do grupo controle, e os adipócitos obtidos do TAM de animais exercitados apresentaram menor tamanho que aqueles dos grupos sedentários. Conclui-se que o exercício aeróbio crônico previne os distúrbios bioquímicos plasmáticos desencadeados pela obesidade induzida por GMS, bem como proporciona aumento na massa de TAM. Uma vez que o tamanho celular foi menor nos grupos exercitados, é possível que o aumento na massa do TAM neste grupo tenha sido, em parte, consequência de hiperplasia adipocitária.

## 1. INTRODUÇÃO

Na obesidade, a incapacidade de controlar a interação entre o metabolismo de lipídeos e carboidratos é um distúrbio comum, e caracteriza o desenvolvimento da síndrome metabólica (STORLIEN, 2004). Este fenômeno está associado a disfunções intrínsecas de tecidos periféricos, como músculo esquelético, tecido adiposo e fígado (SALTIEL e KAHN, 2001; LIANG, 2006, STORLIEN, 2004). Estes são os principais alvos de ação da insulina, hormônio essencial na homeostase energética por coordenar o armazenamento, mobilização e utilização de ácidos graxos livres (AGL) e glicose (SALTIEL e KAHN, 2001). A insulina é um hormônio pleiotrópico, com ações marcadamente anabólicas, e encontram-se bem estabelecidas várias etapas fundamentais de seu mecanismo de ação. Para desempenhar suas funções, a insulina deve se ligar um receptor de membrana nas células alvo, sendo altamente regulados e específicos os eventos posteriores a esta ligação, dependentes em grande parte de reações de fosforilação mediadas por enzimas quinases (JONES et al., 1994). Adicionalmente, a insulina é importante reguladora dos lipídeos circulantes, sendo que as alterações nas concentrações de lipoproteínas plasmáticas (dislipoproteinemias) na obesidade e no diabetes são, em grande medida, decorrentes da resistência a este hormônio (MOORADIAN, 2009). Dislipoproteinemias estão associadas com a ativação de vias inflamatórias (STEINBERG, 2002) e com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (ROCHE e GIBNEY, 2000), o que demonstra a importância do seu controle na obesidade.

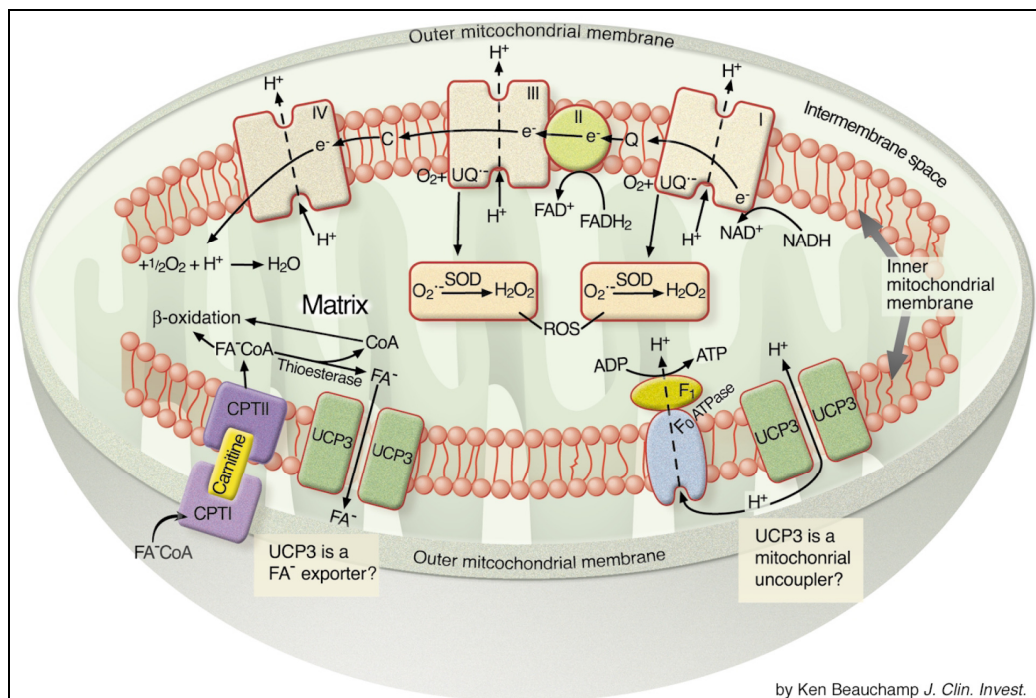
Dentre os principais alvos da insulina, o tecido adiposo é o que caracteriza a presença da mais comum morbidade da sociedade moderna: a obesidade. (SALTIEL e KAHN, 2001). Adicionalmente, o tecido adiposo branco (TAB), é hoje reconhecido como um órgão multifuncional. De fato, sua função de armazenamento lipídico é de grande importância, contudo, este tecido apresenta também atividade endócrina,

secretando diversos hormônios denominados adipocinas, as quais são capazes de modular a atividade fisiológica em tecidos periféricos (BRICHARD, 2010). Dentre estes hormônios destacam-se a leptina, cuja ação hipotalâmica anorexígena deu início ao estudo das funções endócrinas do TAB, e a adiponectina, que apresenta ações notadamente anti-inflamatórias e antidiabetogênicas, mas que apresenta secreção reduzida em estados de obesidade (OUCHI et al., 2011).

Questiona-se ainda se o termo adipocina deva ser utilizado exclusivamente para se referir a proteínas derivadas do TAB, ou também englobe aquelas secretadas pelo tecido adiposo marrom (TAM). Isto se deve ao fato de que a funcionalidade do TAM em indivíduos adultos não está completamente estabelecida, e este tecido apresenta peculiaridades metabólicas bastante diferentes daquelas observadas no TAB (CYPES et al, 2009). Postula-se que a função primária do TAM seja a conversão da energia provinda do alimento em calor, efeito denominado termogênese sem tremor (CANNON e NEDERGAARD, 2004). Esta função é dependente de um processo conhecido como desacoplamento mitocondrial, onde proteínas desacopladoras presentes na membrana mitocondrial interna (proteínas desacopladoras mitocondriais - UCPs) desviam o fluxo de prótons provindos da cadeia de transporte de elétrons (Figura 01). Este desvio impede o fluxo pela enzima ATP sintetase, que geraria ATP, ocorrendo geração de calor dependente da UCP (TAN et al, 2011).

Por outro lado, é possível que o TAM tenha importante correlação com doenças associadas à obesidade e a resistência à insulina (TAN et al, 2011; VIRTANEN et al., 2009). De fato, alguns autores demonstraram que a funcionalidade do tecido adiposo marrom pode encontrar-se alterada em humanos obesos, bem como em animais portadores de obesidade induzida, tanto farmacologicamente como por dieta (CANNON e NEDERGAARD, 2004). Por exemplo, o tratamento de camundongos com glutamato monossódico (GMS) nos primeiros dias após o nascimento, levou a um aumento na massa de TAM (TOKUYAMA e HIMMS-

HAGEN,1986). Contudo, neste mesmo modelo, demonstrou-se também redução significativa de importantes proteínas relacionadas ao metabolismo de nutrientes no TAM. Dentre estas, houve redução do GLUT-4 ao longo do período de evolução da obesidade induzida por GMS (MORRIS *et al*, 1998). Aparentemente, o tratamento com GMS desencadeia redução na atividade simpática, com redução dos estoques de catecolaminas das glândulas supra renais (HIRATA *et al.*, 1997). Este estado pode estar associado a uma menor capacidade de mobilizar o TAM, com conseqüentemente aumento de sua massa (MORRIS *et al*, 1998). De fato, quando expostos a baixas temperaturas (4 C), animais tratados com GMS tem redução de temperatura corporal significativamente maior, em função de uma reduzida habilidade termogênica (MOSS *et al*, 1985) e não mobilizam lipídeos do TAM de modo similar aos animais controle.



**Figura 01:** Enzimas importantes presentes na matriz mitocondrial envolvidas na respiração, fosforilação oxidativa, desacoplamento e transporte de Acil-CoA. (BOUILLAUD *et al.*, 2001).

Adicionalmente, a prática de atividade física é reconhecida como uma importante ferramenta terapêutica no tratamento e prevenção da obesidade e suas comorbidades (ACSM, 2001; ADA, 2003; PERES et al., 2005). O exercício aeróbio, por exemplo, é hábil em melhorar a capacidade metabólica (HOROWITZ et al. 2000; SPRIET, 2003; TURCOTTE et al., 1992) e promover melhora na sensibilidade à insulina em tecidos periféricos como o músculo esquelético e o tecido adiposo (CHRISTY et al., 2002; LUCIANO et al., 1998.). Os mecanismos envolvidos na adaptação ao exercício são complexos e dependem de características como intensidade e duração dos estímulos. O estresse induzido por cada contração muscular ativa uma rede específica de vias de sinalização intracelular que integram esta informação (WACKERHAGE e WOODS, 2002). Dentre tais vias, aquelas que regulam a sinalização insulínica são intensamente moduladas pelo exercício. O exercício ainda eleva a capacidade de metabolizar lipídeos, em consequência de um conjunto de fatores sistêmicos e locais, tais como aumento na angiogênese periférica (proliferação de capilares), aumento da biogênese mitocondrial em ME, alterações na estrutura dos fosfolipídios (FL) de membrana, aumento das proteínas ligadoras de AG (fatty acid binding proteins) que regulam o transporte de AG no miócito, e aumento na atividade de enzimas envolvidas na oxidação lipídica, como o complexo carnitina palmitoil transferase (CPT), responsável pelo transporte de AG através da membrana mitocondrial (GARCIA JÚNIOR et al, 2002; SRIET, 2002).

Alguns autores postulam que determinados modelos de exercício, devido à termogênese desencadeada pela contração muscular, poderiam exercer efeito atrófico sobre o TAM (CANNON e NEDERGAARD, 2004). Contudo, outros modelos de exercício, como a atividade de natação, podem causar perda de temperatura corporal mesmo em água aquecida (35-36C), o que estimularia a atividade de vias termogênicas, incluso aquela dependente do TAM. De fato, os efeitos do exercício sobre a termogênese no tecido adiposo é questão controversa. Por exemplo, enquanto HIRATA (1982 A e B) observou elevação na massa e na resposta

calorigênica no TAM, Richard (1982) e SAMUELOFF (1982) não encontraram aumento na massa de tecido adiposo em resposta ao exercício. Paralelamente, enquanto existem evidências de que o treinamento físico aumenta a tolerância ao frio em ratos, alguns trabalhos não encontram alterações na expressão de UCP's no TAM em tecido adiposo de ratos exercitados (SCARPACE et al., 1994). Deste modo, o entendimento das relações entre exercício, TAM e obesidade ainda é uma área de crescente interesse. Finalmente, o exercício tem importante papel no controle dos lipídeos plasmáticos, tipicamente reduzindo os níveis de triacilgliceróis e colesterol, bem como elevando os valores de HDL (KRAUS et al., 2002). Estes efeitos são parcialmente devidos às ações do exercício sobre a sensibilidade à insulina, e dependem de fatores como a duração e intensidade do exercício (TORGAN et al., 1993, KRETSCHMER et al., 2005).

## **2. JUSTIFICATIVA**

A obesidade está comumente associada à síndrome de resistência à insulina e a distúrbios metabólicos como as dislipoproteinemias. Paralelamente, o tecido adiposo marrom apresenta papel importante na manutenção de taxas mais elevadas de metabolismo basal, sendo sua manipulação uma possível ferramenta terapêutica no tratamento da obesidade. O exercício físico é uma intervenção capaz de melhorar a sensibilidade à insulina, o perfil lipídico e provavelmente a massa e a funcionalidade do tecido adiposo marrom. É importante entender como diferentes protocolos de exercício modulam estes parâmetros, uma vez que os efeitos desta intervenção são dependentes de fatores como intensidade, volume e duração do exercício, bem como do modelo utilizado para o estudo da obesidade.

### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo Geral

- Investigar os efeitos do exercício aeróbio crônico sobre aspectos metabólicos e sobre o tecido adiposo marrom em animais saudáveis e portadores de obesidade induzida por glutamato monossódico.

#### Objetivos Específicos

- Avaliar a evolução da massa corporal
- Avaliar o perfil bioquímico plasmático
- Avaliar a massa de tecido adiposo marrom e o tamanho médio de adipócitos deste tecido

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. Animais**

Para a realização deste trabalho foram utilizados ratos machos da linhagem Wistar, provenientes do biotério central do setor de ciências biológicas da Universidade Federal do Paraná. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas (5 animais por gaiola), em sala com temperatura controlada de  $22 \pm 1^\circ \text{C}$ , sob ciclo de iluminação claro/escuro de 12/12 horas, com livre acesso a água e ração contendo 52% de carboidratos, 21% de proteínas e 4% de lipídeos (Nuvilab CRI, Nuvital Nutrientes Ltda, Curitiba, PR).

Os animais, quando recém-nascidos, foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos: Controles (C) e Obesos (OB). Transcorridos noventa do nascimento, estes animais passaram a compor os seguintes grupos experimentais: Controles Sedentários (CS), Controles submetidos a exercício (CEX), Obesos Sedentários (OBS), Obesos submetidos exercício (OBEX). Cada grupo contendo 10 animais. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Metabolismo Celular do Departamento de Fisiologia do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná. Todos os procedimentos deste trabalho estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), conforme certificado de número 511, expedido pelo comitê de ética em experimentação animal (CEEAA) do setor de ciências biológicas da Universidade Federal do Paraná

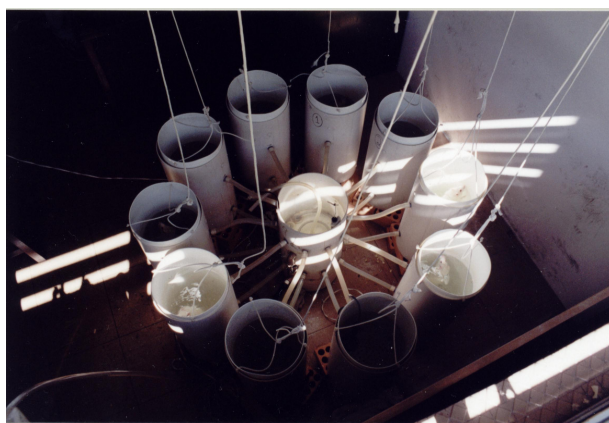
### **4.3. Indução da Obesidade**

Quando recém nascidos, os animais do grupo OB receberam injeções subcutâneas de glutamato monossódico (4mg/g), aplicadas consecutivamente nos cinco primeiros dias após o nascimento. O glutamato monossódico possui ação hipotalâmica, promovendo o desenvolvimento de um modelo de obesidade no animal. Os animais do grupo controle receberam injeções subcutâneas de salina hiperosmótica durante o mesmo período.

### **4.4. Treinamento físico**

Após período de adaptação ao meio líquido, os animais foram submetidos a testes de esforço para a identificação da Máxima Fase Estável de Lactato (MFEL). A MFEL equivale a mais alta concentração de lactato sanguíneo onde sua entrada na circulação é compensada pela remoção durante exercícios com cargas constantes, e sua determinação é útil na prescrição de exercícios e na avaliação do condicionamento aeróbio. Após esta avaliação, os animais foram submetidos a um protocolo de exercício físico, consistindo de sessões de 1 hora de natação, cinco vezes por semana, com sobrecarga equivalente a MFEL (GOBATTO et al., 2001 ; ROMBALDI, 1996). O período total de exercício foi de 8 semanas. Para a realização das sessões de exercício foi utilizado um sistema de natação composto por 10 tubos de PVC, com 250 mm de diâmetro e 60 cm de altura, interligados através de uma central de bombeamento e aquecimento de água, comportando um animal por tubo (FIG. 02). A temperatura da água foi mantida entre 30°C - 32°C, por ser considerada

termicamente neutra em relação à temperatura corporal do rato (ROGATTO et al., 2001).



**FIGURA 02:** Sistema de natação utilizado no treinamento físico dos animais.

#### **4.5. Análises plasmáticas**

##### **a) Mensuração da Glicemia**

A glicemia foi avaliada por método colorimétrico, utilizando-se sistema comercial Glicose enzimático labtest. Os ensaios foram realizados segundo as instruções do fabricante. A leitura foi feita em espectrofotômetro ULTROSPEC 2000 (Pharmacia Biotech) a 505 nm.

b) Determinação do Colesterol Total

A colesterolemia foi avaliada por método enzimático, conforme sistema comercial Colesterol COD-ANA da Labtest. As amostras foram preparadas segundo as instruções do fabricante com posterior leitura em absorvância de 500 nm.

c) Determinação do Colesterol HDL

Foi utilizado o sistema para precipitação das lipoproteínas de baixa e de alta densidade (LDL e VLDL) e determinação do colesterol HDL no sobrenadante após centrifugação, utilizando-se o sistema comercial enzimático Colesterol HDL – precipitante em associação com o sistema comercial Colesterol COD-ANA da Labtest, com leitura de absorvância a 500nm. A medida da absorvância foi realizada em 500nm.

d) Determinação dos Triacilgliceróis (TAGs)

Foi determinado pelo método enzimático colorimétrico que utiliza quatro enzimas, conforme o sistema comercial TRIGLICÉRIDES GPO-ANA da Labtest. As amostras foram preparadas seguindo-se as instruções do fabricante, e a leitura da absorvância realizada em 540nm.

#### **4.8. Análises Teciduais**

O tecido adiposo marrom foi obtido da região interescapular. Após pesado, este tecido foi incubado em meio DMEM, na presença de colagenase II. O tamanho médio dos adipócitos foi avaliado em microscopia óptica com objetiva graduada.

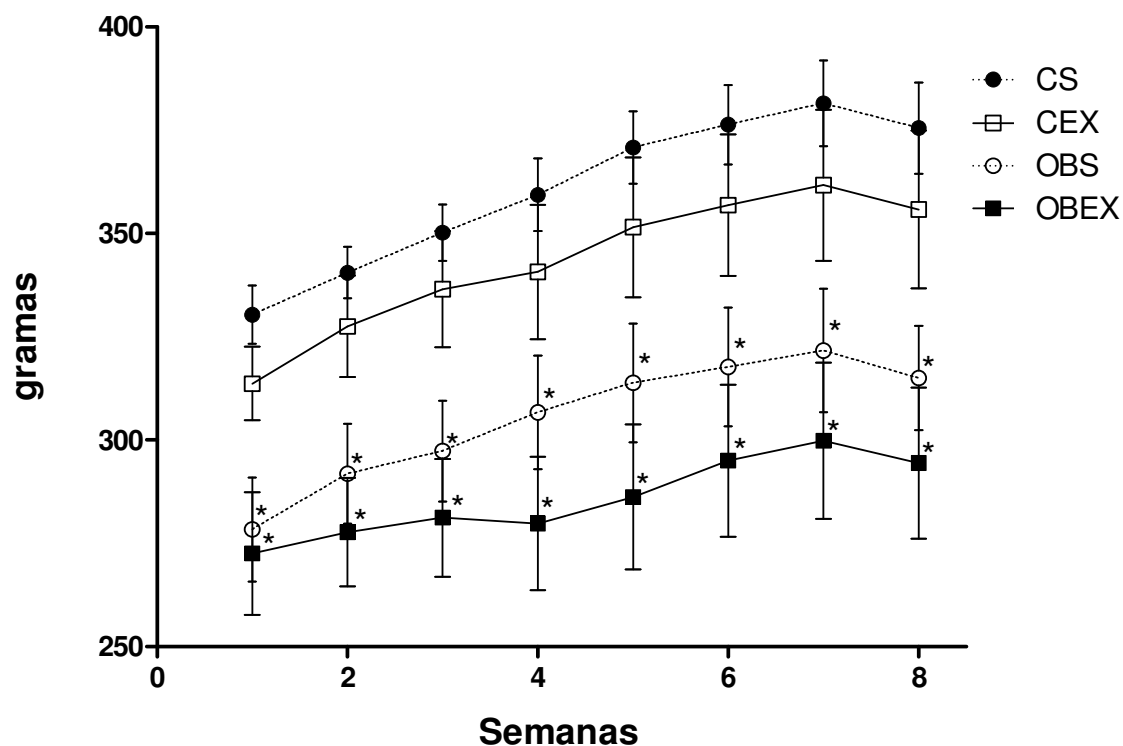
#### **4.10. Análise estatística**

Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média e submetidos a análise de variância de duas vias (ANOVA, *Two Way Analysis of Variance*), ou a teste t de Student para um nível de significância de  $p < 0,05$ .

## 5.0 RESULTADOS

### 5.1. Massa corporal

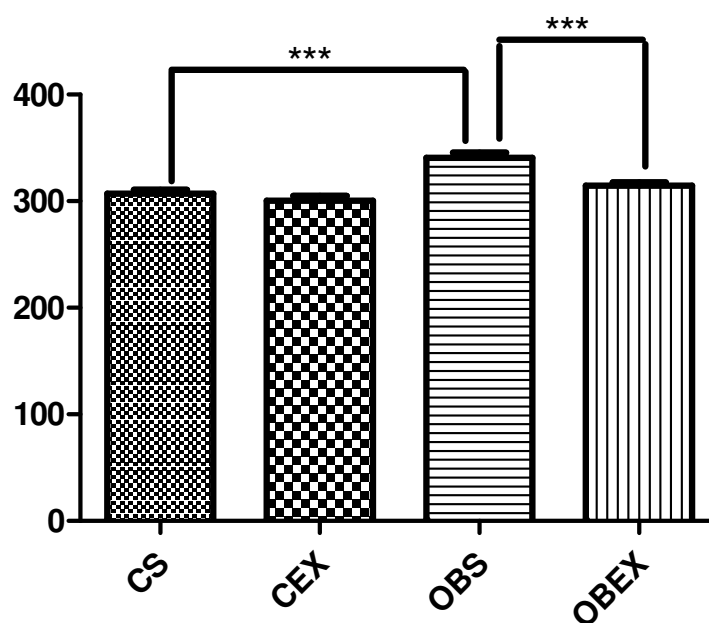
Durante o período experimental a massa corporal dos animais do grupo obeso sedentário (OBS) manteve-se abaixo daquela observada para os animais controle sedentário (CS) ( $p < 0,05$ ). A massa corporal do grupo OBEX foi inferior àquela observada para o grupo CS ( $p > 0,05$ ).



**Figura 03.** Massa corporal dos animais a partir de 90 dias e ao longo de 8 semanas. Dados expressos como média  $\pm$  EPM de três experimentos. CS: Controle sedentário, CEX: Controle Exercício, OBS: Obeso sedentário, OBEX: Obeso Exercício. \*Diferente de CS. \*\* $p < 0,05$ .

## 5.2. Índice Lee

A análise do índice Lee (Figura 04 B) revelou um aumento significativo no grupo OBS quando comparado a CS ( $p < 0,05$ ). No grupo OBEX este índice foi também significativamente inferior aquele observado em OBS ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença no índice Lee do grupo OBEX quando comparado a CS ( $p > 0,05$ ).



**Figura 04.** Índice Lee dos animais aos 150 dias. Dados expressos como média  $\pm$  EPM de três experimentos. CS: Controle sedentário, CEX: Controle Exercício, OBS: Obeso sedentário, OBEX: Obeso Exercício. \*Diferente de C-S. \*\*\* $p < 0,003$

### 5.3. Análises plasmáticas

A glicemia (Tabela 01) não apresentou diferença entre os grupos experimentais ( $p>0,05$ ).

Os animais do grupo OBS Apresentaram colesterolemia significativamente superior àquela observada no grupo CS ( $p<0,05$ ). Tanto no grupo CEX quanto OBEX, a colesterolemia foi significativamente menor que aquela observada em seus controles ( $p<0,05$  e  $p<0,01$  respectivamente). A colesterolemia do grupo OBEX não foi diferente daquela observada no grupo CS ( $p>0,05$ ).

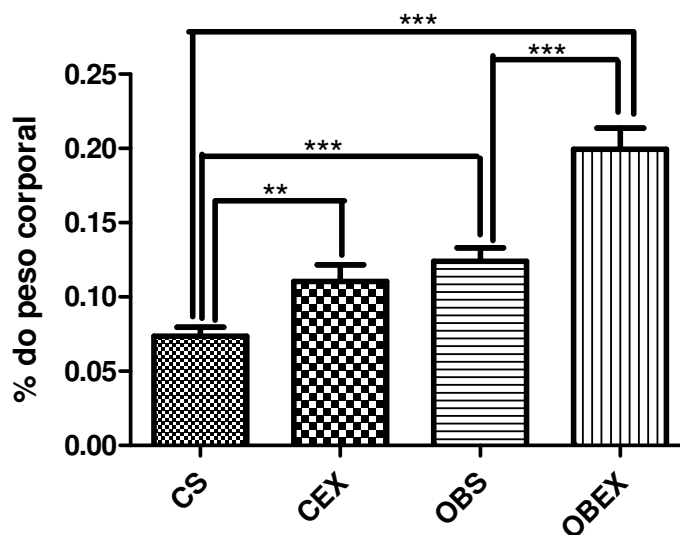
A concentração de HDL não foi diferente entre os grupos CS e OBS ( $p>0,05$ ). Tanto no grupo CEX e OBEX, o HDL foi significativamente maior que aquele observado em seus respectivos controles ( $p<0,05$ ). A colesterolemia do grupo OBEX foi significativamente superior que àquela observada no grupo CS ( $p<0,05$ ).

|                               | CS            | CEX            | OBS             | OBEX                        |
|-------------------------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------------------|
| <b>Glicemia (mg/dl)</b>       | 88,48 ± 2,143 | 85,94 ± 2,139  | 87,93 ± 2,739   | 88,84 ± 1,664               |
| <b>Colesterolemia (mg/dl)</b> | 68,12 ± 2,770 | 54,45* ± 6,573 | 80,34** ± 2,550 | 66,16 <sup>#</sup> ± 2,058  |
| <b>HDL (mg/dl)</b>            | 20,22 ± 0,620 | 24,38* ± 1,515 | 21,77 ± 0,989   | 28,15* <sup>#</sup> ± 1,507 |

**Tabela 01.** Análises bioquímicas plasmáticas e teciduais. Valores plasmáticos, dosados após 12 horas de jejum, da concentração plasmática de glicose, insulina, colesterol total e fração HDL colesterol. Dados apresentados como média ± EPM de três experimentos. C-S: Controle sedentário, CEX: Controle exercício, OBS: Obeso sedentário, OBEX: Obeso exercício. \*≠de CS, #≠de OB-S. \*ou<sup>#</sup> $p<0,05$ , \*\*ou<sup>#</sup> $p<0,01$ .

#### 5.4. Massa de tecido adiposo marrom

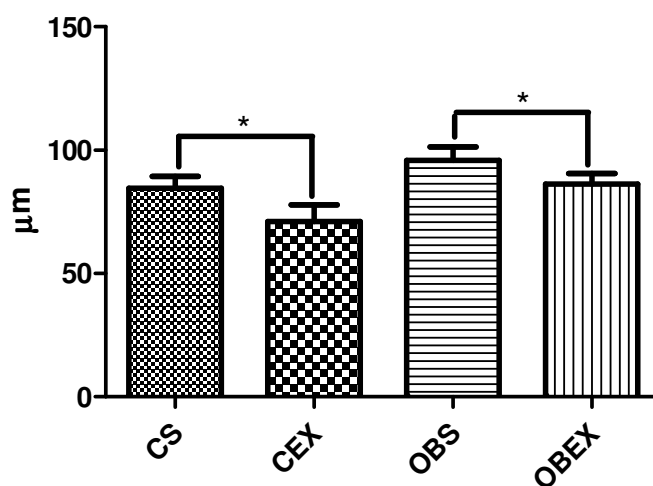
A massa do tecido adiposo marrom foi maior no grupo OBS quando comparado ao grupo controle ( $p < 0,01$ ). Tanto no grupo controle como no grupo obeso, o exercício promoveu aumento da massa deste tecido ( $p < 0,001$ ). A massa de tecido adiposo marrom foi significativamente maior no grupo OBEX foi significativamente maior quando comparada a do grupo CS ( $p < 0,001$ ).



**Figura 05.** Massa do tecido adiposo marrom (percentual da massa corporal). Dados expressos como média  $\pm$  EPM de três experimentos. C-S: Controle sedentário, C-EX: Controle Exercício, OB-S: Obeso sedentário, OB-EX: Obeso Exercício. \*\*\* $p < 0,001$

### 5.5. Tamanho de adipócitos do tecido adiposo marrom

O tamanho dos adipócitos do tecido adiposo marrom foi menor nos animais exercitados, tanto no grupo Controle quanto obeso ( $p < 0,05$ ). Não foi observada diferença no tamanho dos adipócitos dos animais do grupo OBS quando comparados ao grupo CS ( $p > 0,05$ ). O tamanho dos adipócitos do grupo OBEX não foi diferente do tamanho dos adipócitos do grupo CS ( $p < 0,05$ ).



**Figura 06.** Tamanho dos adipócitos do tecido adiposo marrom. Dados expressos como média  $\pm$  EPM de três experimentos. C-S: Controle sedentário, C-EX: Controle Exercício, OB-S: Obeso sedentário, OB-EX: Obeso Exercício. \* $p < 0,05$

## 6.0 DISCUSSÃO

A obesidade é uma doença multifatorial, comumente associada a perturbações no equilíbrio entre ingestão e gasto calórico, ou balanço energético. Contudo, diversos fatores neuroendócrinos e metabólicos podem contribuir para o estabelecimento desta patologia, mesmo quando não se observa mudança significativa no referido balanço (American College of Sports Medicine, 2001). Este é o caso do modelo de obesidade induzida por glutamato monossódico (GMS), o qual leva a um aumento da massa adiposa corporal, mesmo sem alteração nos padrões de ingestão alimentar (HIRATA et al., 2003). Adicionalmente, a literatura estabelece diversas alterações metabólicas importantes deste modelo como taxa metabólica basal reduzida, menor atividade simpática com redução no estoque de catecolaminas na glândula suprarrenal, menor atividade termogênica, menor atividade da lipase hormônio sensível (HSL) no adipócito, maior atividade de LPL no tecido adiposo, e aumentada atividade lipogênica (DOLNIKOFF et al, 2001).

Neste trabalho, os animais obesos foram caracterizados pela elevação do índice Lee. De modo interessante, a massa corporal dos animais obesos foi inferior àquela dos animais controles. Este dado está de acordo com estudos prévios utilizando este modelo (DOLNIKOFF et al, 2001). A causa da menor massa corporal é um menor tamanho (comprimento naso-anal) e redução da massa magra destes animais. De fato, a lesão causada pelo GMS afeta a maturação e o desenvolvimento do animal por modificar funções endócrinas, como por exemplo, a produção de GH (IWASE, et al, 2000). Por outro lado, o exercício reduziu o índice Lee dos animais obesos, o que pode ser resultado tanto de uma menor adiposidade, como de aumento na massa magra.

Outra característica observada nos animais tratados com GMS foi a instalação de um estado dislipidêmico. O controle da lipemia é significativamente dependente de regulação hormonal da atividade lipolítica (POULIOT et al., 1992). Neste sentido,

a atividade da HSL é essencial para a degradação dos estoques de triglicérides no adipócitos, e a atividade da lipase de lipoproteínas (LPL) é fundamental para a degradação e posterior clearance de lipoproteínas plasmáticas. Tanto a HSL quanto a LPL tem sua ação modulada pelo hormônio insulina (CHAN, 2002). Enquanto a sinalização insulínica inibe a HSL, este hormônio tem efeito estimulador sobre a ação da LPL. De fato, na instalação de um quadro de resistência à insulina, comumente observa-se aumento na atividade lipolítica no tecido adiposo, e redução na degradação de lipoproteínas plasmáticas (MOORADIAN, 2009). Somados, estes dois eventos são potencialmente comprometedores para a manutenção de concentrações normais de lipoproteínas como quilomícrons, VLDL, IDL, LDL e HDL. Em adição, a resistência hepática à insulina pode elevar a síntese de VLDL por diversos mecanismos, incluindo um aumento no fluxo de ácidos graxos ao fígado, e aumento na atividade neolipogênica (CHAN, 2002). O exercício impediu a instalação das alterações lipídicas desencadeadas pelo GMS. Este efeito pode se dar por diversos mecanismos como, por exemplo, estimulando a atividade de importantes enzimas das vias de transporte lipídico como a CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol), a LCAT (lecitina colesterol acil transferase), a LPL (lipase de lipoproteínas), e melhorando a sensibilidade periférica à insulina (KRAUS et al., 2002). O detalhamento destes mecanismos permanece para ser investigado.

Adicionalmente, nossos dados revelaram um aumento significativo na massa do TAM, sem elevação no tamanho médio destes adipócitos nos animais obesos. Em conjunto, estes dados sugerem que a elevação na massa do TAM pode ser devida a hiperplasia adipocitária. O tecido adiposo marrom (TAM) é, em grande medida, responsável pelo gasto energético e pela termogênese. Este tecido apresenta alta taxa de perfusão, uma vez que o fluxo sanguíneo é necessário não apenas para o suprimento de substratos e oxigênio, mas também para a transferência de calor aos tecidos (IWASE et al., 2000). O TAM é ainda ricamente inervado pelo sistema nervoso simpático, que é responsável por aumento na vasodilatação local via

atividade do óxido nítrico. De modo interessante, MOSS (1985) demonstrou que a termogênese termoregulatória esta comprometida em animais tratados com GMS. IWASE et al (2000), investigando a atividade metabólica do TAM em ratos submetidos ao tratamento com GMS, não observaram diferença no fluxo sanguíneo a este tecido quando os animais foram estimulados com um agonista beta adrenérgico. Adicionalmente, sabe-se que o hormônio leptina, por mecanismo de ação central, tem efeitos sobre o fluxo sanguíneo no TAM. Diversos trabalhos evidenciaram estado de hiperleptinaemia no modelo de obesidade induzido por GMS. Contudo, é provável que a atividade hipotalâmica da leptina esteja comprometida neste modelo, uma vez que o núcleo ventro medial encontra-se danificado (HIRATA et al., 1982).

Corroborando os dados deste estudo, MOSS (1985) demonstrou aumento de 65% do tecido adiposo marrom em camundongos tratados com GMS, em comparação aos animais controles. Nestes animais, a exposição aguda ao frio (4 graus célsius por 2 horas), resultou em queda de temperatura mais intensa que àquela observada em animais controles. Em adição, durante a exposição ao frio os animais controles mobilizaram mais lipídeos do TAM que os animais obesos. O conjunto destes dados indica que, apesar da elevação na massa de tecido adiposo marrom, os animais tratados com GMS são caracterizados por baixa resposta metabólica neste tecido. Os autores postulam as seguintes conclusões: (1) Animais tratados com GMS apresentam comprometimento da termogênese induzida por frio. Algumas evidências sugerem que este fenômeno é decorrente de menor capacidade de ativação da termogênese no tecido adiposo marrom. (2) O distúrbio responsável por esta observação é externo ao TAM. (3) A significância quantitativa da deficiência da termogênese no TAM sobre o desenvolvimento da obesidade ainda é incerta. É possível que as alterações observadas no TAM, decorrentes do tratamento com GMS, estejam associadas a distúrbios neuroendócrinos, como alterações na atividade autonômica (TOKUYAMA, 1986).

Nossos dados também demonstram que o protocolo de exercício aumentou a massa de tecido adiposo tanto nos animais controles como nos animais obesos. De fato, outros trabalhos já evidenciaram efeitos similares a este em modelo animal (HIRATA et al., 1982) e também em outros modelos. Por exemplo, BELL et al (1984) demonstrou que camundongos submetidos a exercício moderado tiveram aumento da massa adiposa, bem como da atividade termogênica deste tecido quando comparados aos controles. De modo interessante, este mesmo trabalho mostrou que a atividade do TAM foi aumentada em animais que executaram exercício de natação a 33 C, mas não naqueles que nadaram a 36 C. No presente trabalho, os animais nadaram com temperatura entre 30 e 32 C, o que pode contribuir com a explicação do aumento na massa de TAM observada, sugerindo um papel importante do stress térmico imposto por este protocolo de exercício. Adicionalmente, enquanto alguns autores não observaram diferença na resposta do TAM a estímulos adrenérgicos em ratos exercitados (HARRI et al., 1982), outros mostraram maior resposta termogênica pelo TAM de animais exercitados quando da infusão com catecolaminas (HIRATA et al., 1982). De fato, as respostas morfológicas e metabólicas do TAM em consequência do exercício, constitui ainda uma área de significativa controvérsia. É importante destacar que este trabalho investigou apenas o aumento na massa de tecido adiposo bem como a hipertrofia dos adipócitos do tecido adiposo marrom. Sendo assim, não é possível fazer extrapolações a respeito dos aspectos metabólicos deste tecido em função da obesidade e do exercício.

## 7.0. CONCLUSÕES

- A obesidade induzida por glutamato monossódico causa significativa elevação da colesterolemia e da massa de tecido adiposo marrom.
- A obesidade induzida por glutamato monossódico não afetou a glicemia, as concentrações de HDL ou o tamanho dos adipócitos do tecido adiposo marrom.
- O exercício aeróbio crônico elevou as concentrações de HDL nos animais obesos e controles, e ainda normalizou a colesterolemia nos animais obesos.
- O exercício aeróbio crônico elevou a massa de tecido adiposo marrom, e simultaneamente reduziu o tamanho dos adipócitos deste tecido tanto em animais obesos como nos controles.

## 8.0. REFERÊNCIAS

American College of Sports Medicine (Position Stand). Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*, v.33, p. 2145–2156, 2001.

American Diabetes Association (Position Statement). Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 26: S73–S77, 2003.

BOUILLAUD F, COUPLAN E, PECQUEUR C, RICQUIER D. Homologues of the uncoupling protein from brown adipose tissue (UCP1): UCP2, UCP3, BMCP1 and UCP4 *Biochimica et Biophysica Acta* v1504, p107-119, 2001

CANNON, B, NEDERGAARD, J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol Rev.* v.84, p.277-359, 2004.

CHAN DC., WATTS GF., P. BARRETT HR., BEILIN L J.,TREVOR R G Regulatory Effects of HMG CoA Reductase Inhibitor and Fish Oils on Apolipoprotein B-100 Kinetics in Insulin-Resistant Obese Male Subjects With Dyslipidemia *Diabetes* v51, p:2377–2386, 2002

Christy CY, Hunt D, Hancock J, Garcia-Macedo R, Mandarino LJ, and Ivy JL. Exercise training improves muscle insulin resistance not insulin receptor signaling in obese Zucker rats. *J Appl Physiol*, v.92, p. 736–744, 2002.

CYPESS A M., LEHMAN S, WILLIAMS G., TAL I, Identification and Importance  
GARCIA JÚNIOR, J.R., LAGRANHA, C.J., PITHON-CURI, T.C. Metabolismo dos ácidos graxos no exercício físico. In: CURI, R., POMPÉIA, C., MIYASAKA, M.I.Y., PROCÓPIO, J., **Entendendo as gorduras: os ácidos graxos**. São Paulo: Manole, p.201-214, 2002.

GOBATTO, C.A., SIBUYA, C.Y., AZEVEDO, J.R.M., LUCIANI, 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. **Motriz**, v7, n.1, p.s57 – s62, 2001.

HARRI, M., FUUSELA, P., OKSANEN-ROSSI, R. Modification of training-induced responses by repeated norepinephrine injections in rats. **J. Appl. Physiol.** v53, p665-670, 1982

HIRATA, K. Blood flow to brown adipose tissue and norepinephrine-induced calorogenesis in physically trained rats. **Jpn. J. Physiol.** v32, p279-291, 1982

HIRATA, K. Enhanced calorogenesis in brown adipose tissue in physically trained rats. **Jpn. J. Physiol.** 32, 647-653. (1982)

HOROWITZ, J.F., KLEIN, S., Lipid metabolism during endurance exercise. **Am. J. Clin. Nutr.** V.72(suppl), p.558S-63S, 2000.

IWASE M, ICHIKAWA SK, IBAYASHI KTA, YOSHINARI M, Effects of Monosodium Glutamate-Induced Obesity in Spontaneously Hypertensive Rats vs. Wistar Kyoto Rats: Serum Leptin and Blood Flow to Brown Adipose Tissue. **Hypertens Res** v23, No. 5, 2000

KRAUS, R.M., STALLINGS, H.W., YEAGER, R.C., GAVIN, T.P. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. **J Appl Physiol**, v96(4),p. 1445 – 50, 2004.

KRETSCHMER BD, SCHELLING P, BEIER N, LIEBSCHER C, TREUTEL S, Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. **Life Sciences** v76, p1553–1573. 2005

Liang, Huiyun, and Walter F. Ward. PGC-1 $\alpha$ : a key regulator of energy metabolism. **AdvPhysioEduc**, v.30, p.145–151, 2006;

LUCIANO, E., MELLO, M.A.R. Atividade física e metabolismo de proteínas em músculo de ratos diabéticos experimentais. **Rev. Paulista de Ed. Fís.** V.12, p.202-209, 1998.

MAURY E., BRICHARD S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**. v314, p.1–16, 2010

MOORADIAN, A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab**, v.5, n.3, Mar, p.150-9. 2009.

MORRIS, M. J., TORTELLI, C. F., FILIPPIS, A., PROIETTO J. Reduced BAT function as a mechanism for obesity in the hypophagic, neuropeptide Y deficient monosodium glutamate-treated rat **Regul Pept**. V. 25; p. 441-7, 1998.

Moss, D. Ma, A. Cameron, D.P. Defective thermoregulatory thermogenesis in monosodium glutamate-induced obesity in mice **Metabolism**, 34(7):626-30, 1985.

of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. **N Engl J Med** v360, p1509-17. 2009

OUCHI N, PARKER JL. LUGUS JJ. WALSH K. Adipokines in inflammation and metabolic disease **nature reviews | immunology** v11 p85, 2011

PERES SB, MORAES SMF, COSTA CEM, BRITO LC, TAKADA J, ANDREOTTI S, MACHADO MA, ALONSO-VALE MIC, SILVA CNB, LIMA FB. Endurance exercise training increases insulin responsiveness in isolated adipocytes through IRS/PI3-kinase/AKT pathway. **J Appl Physiol**, v.98, p. 1037-1043. 2005.

RICHARD, D., LABRIE, A., LUPIEN, D., TREMBLAY, A. LEBLANC, J. Role of exercise-training in the prevention of hyperinsulinemia caused by high energy diet. **J. Nutr.** v112, p1756-1762, 1982

ROCHE, H. M.; M. J. GIBNEY. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. **Am J Clin Nutr**, v.71, n.1 Suppl, Jan, p.232S-7S. 2000.

Saltiel Alan R. C. Ronald Kahn. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism, **NATURE**, v. 414, n.13, 2001.

Scarpace PJ., Yenice S, Tümer N. Influence of exercise training and age on uncoupling protein mRNA expression in brown adipose tissue. **Pharmacology Biochemistry and Behavior** v49, p1057–1059, 1994.

SPRIET, L.L. et al., Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. **Acta Physiol Scand**.178:443 – 52, 2003.

SPRIET, L.L., Regulation of muscle fat oxidation during exercise in humans. **Med Sci Sports Exercise**,1477-84, 2002.

STEINBERG, D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. **Nat Med**, v.8, n.11, Nov, p.1211-7. 2002.

STORLIEN L, NICK D. OAKES, KELLEY DE. Adipose tissue–liver–muscle interactions leading to insulin resistance, **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63, p.363–368, 2004.

TAN, D.-X., MANCHESTER, L. C., L. FUENTES-BROTO, S. D. PAREDES, REITER, R. J. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. **Obesity Reviews**, v.12, n 3, p 167–188, 2011

TOKUYAMA, K; HIMMS-HAGEN, J. Brown adipose tissue thermogenesis, torpor, and obesity of glutamate-treated mice. **Am J Physiol**, v251, p407-15, 1986.

TORGAN CE, BROZINICK JT Jr, BANKS EA, CORTEZMY,WILCOX RE Exercise training and clenbuterol reduce insulin resistance of obese Zucker rats. **American Journal of Physiology**, v264 p373–379, 1993.

TURCOTTE, L.P., RICHTER, E.A., KIENS, B. Increased plasma FFA uptake and oxidation during prolonged exercise in trained vs. untrained humans. **Am J Physiol**, v262, p. E791 – 99, 1992.

VIRTANEN KA., LIDELL M E., ORAVA J, HEGLIND M, Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults **N Engl J Med**; v360: p1518-25. 2009

Wackerhage H, Adaptation to endurance training. In **genetics and molecular biology of muscle adaptation**, Elsevier,2006.