

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Luciana Oquendo Pereira



PROTOCOLO DE INDUÇÃO DE OBESIDADE EM RATAS A PARTIR DO PERFIL
DE INGESTÃO ALIMENTAR DE MULHERES OBESAS BRASILEIRAS

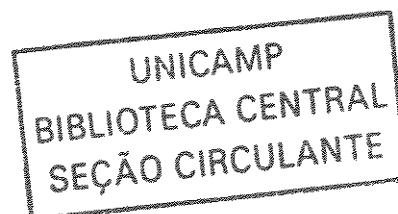
Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida pelo(a) candidato (a)
Luciana Oquendo Pereira
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biologia para obtenção do Título de Mestre
em Biologia Funcional e Molecular, na área
de Bioquímica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Junior

2002

i



UNIDADE BC
Nº CHAMADA T/UNICAMP
P414p
V EX
TOMPO 52538
PROC 16-124703
C D X
PREÇO R\$ 11,00
DATA 13/03/03
Nº CPD

CM00180493-4

813 ID 284910

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA - UNICAMP**

P414p **Pereira, Luciana Oquendo**
Protocolo de indução de obesidade em ratas a partir do perfil
de ingestão alimentar de mulheres obesas brasileiras/Luciana
Oquendo Pereira. --
Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Antonio Herbert Lancha Junior
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas.
Instituto de Biologia

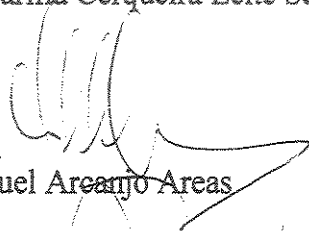
1.Dieta hiperlipídica. 2.Tecido adiposo. 3.Glicose-intolerância.
I.Lancha Junior, Antonio Herbert. II.Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Biologia. III.Título.

Data da Defesa: 29/11/2002

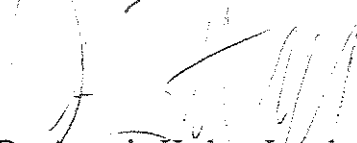
BANCA EXAMINADORA:



Profa. Dra. Marília Cerqueira Leite Seelaender



Prof. Dr. Miguel Arcanjo Areas



Orientador: Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Junior

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Junior, por todos estes anos de orientação, confiança e incentivo neste longo caminho acadêmico. Obrigado por sempre nos dar a oportunidade de tentarmos, mesmo sabendo, muitas vezes, que aquele não era o caminho para conseguir, mas com certeza era uma oportunidade de aprender.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo -FAPESP- por acreditar e financiar nossos projetos e, conseqüentemente, nossos sonhos, durante a iniciação científica (proc. nº 96/08618-6) e o mestrado (proc. nº 98/00187-1).

A grande amiga de todas as horas durante todo o início deste trabalho ainda na iniciação científica em 1996, Rachel Pamfilio de Francischi. Obrigado pela sua amizade, companheirismo, seu perfeccionismo, pela sua competência, sua força, pelas nossas discussões e pela sua ajuda em tantos momentos durante este caminho. Você foi imprescindível para o desenvolvimento deste trabalho e também para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje.

Aos colegas e amigos de laboratório sem os quais a realização deste trabalho não seria possível: Marcelo L. Marquezi, André S. Costa, Letícia A. Sawada, Hamilton A. R. Silva, Patrícia Viera, Patrícia L. Campos, Rogério Santos, Mariana Klopfer, Camila S. de Freitas, Perla M. Pereira, Fernanda Scagliusi, Viviane Polacow, Patrícia V. Oliveira, Alessandra C.W. Gailey. De alguma maneira todos vocês contribuíram para a realização deste trabalho, para minha formação acadêmica e pessoal.

Ao Prof. Dr. Luis Fernando Bicudo Costa Rosa (GG) e a Profa. Dra. Marília Seelaender por sempre terem nos recebido de braços abertos em seus laboratórios e jamais terem negado sua contribuição e, principalmente, sua amizade. Obrigado por estarem por perto sempre que precisei.

A Marcela O. Meneguelo, Patrícia S. Rogério, Eivor Martins Junior, Ronaldo V. T. dos Santos, Érico C. Caperuto do Laboratório de Metabolismo que estavam sempre prontos a nos auxiliar tanto na busca de um artigo como em dosagens, até certo ponto, bem desagradáveis.

A Renato Heidor, Edgar Muniz Machado Junior e a Profa. Dra. Célia Colli por terem nos auxiliado na formulação e preparação dos vários quilos de ração hiperlipídica consumidos durante todo o experimento.

A Profa. Dra. Denise Vaz de Macedo por ter nos aceitado como orientada durante o processo de credenciamento do Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Junior perante esta instituição.

As secretárias do Departamento de Bioquímica desta instituição, Andréia Ap. Vigilato e Marina A. da Cruz, por sanar tantas dúvidas e nos auxiliar durante todo o período da pós-graduação.

A dois excelentes profissionais e grandes incentivadores nesta fase final deste trabalho: Santuza F. S. Cavalini e Dr. Geraldo Busatto Filho. Obrigado por terem acreditado, mas principalmente por terem me ajudado a acreditar que seria possível completar esta etapa.

A Lolita, que surgiu com seu jeito moleca trazendo muita alegria e companheirismo em um momento muito difícil.

A meus pais Antonio Carlos Pereira e Leda Oquendo Pereira pelo carinho e amor que sempre esteve presente em minha vida e por terem, em todos os momentos, incentivado minhas escolhas e norteado meus passos. Por tudo que vocês me ensinaram, afinal, “depois de algum tempo aprendemos que há mais de nossos pais em nós do que podíamos supor” (Shakespeare).

A meus irmãos Luis Mauro O. Pereira e Antonio Carlos O. Pereira pela admiração, apoio e carinho sempre presente em nossa relação.

Ao Junior, por ter sempre acreditado que este dia chegaria, mesmo nos momentos que estive mais distante deste trabalho, mais distante de nós, mais distante da vida. Obrigado por sua compreensão, cumplicidade, por esta etapa, pela nossa historia, pelo seu amor, pela minha vida.

Enfim, agradeço a Deus por iluminar e guiar nossos caminhos, mas principalmente, por sua proteção.

“Sucesso é realizar aquilo que se acredita e ainda reverter isso ao próximo de tal forma que ele se lembrará de você. O primeiro passo para o sucesso é sonhar, o segundo é desejar de coração e o terceiro é agir firmemente na realização do seu ideal. Então, precisamos de sonho, desejo e ação” (Nívea M. Cittadino).

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Obesidade e Dietas Hiperlipídicas	5
1.2 Obesidade e Intolerância à Glicose	8
1.3 Modelos Experimentais de Obesidade	13
2. OBJETIVO	19
3. MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1 Produção e Composição da Ração	20
3.2 Eficácia da Ração em Tornar os Animais Obesos	21
3.2.1 <i>Índice de Lee</i>	22
3.2.2 <i>Peso Relativo dos Tecidos</i>	22
3.2.3 <i>Extração de Lipídios</i>	22
3.3 Eficácia da Ração em Tornar os Animais Intolerantes à Glicose	22
3.3.1 <i>Teste Oral de Tolerância à Glicose (OGTT)</i>	22
3.4 Dosagens realizadas após 60 dias de alimentação	23
3.4.1 <i>Extração de Glicogênio Muscular e Hepático</i>	23
3.4.2 <i>Dosagens Plasmáticas</i>	23
3.4.2.1 <i>Colesterol Total, HDL-c e Triacilglicerol Circulante</i>	23
3.4.2.2 <i>Glicose, Insulina e Índice G/I</i>	24
3.4.2.3 <i>Albumina</i>	24
3.5 <i>Análise Estatística</i>	25
4. RESULTADOS	26
4.1 Consumo da Ração	26
4.2 Eficácia da Ração em Tornar os Animais Obesos	26
4.2.1 <i>Peso</i>	26
4.2.2 <i>Índice de Lee</i>	27
4.2.3 <i>Peso Relativo dos Tecidos</i>	28

4.2.4 Conteúdo de Gordura	30
4.3 Eficácia da Ração em Tornar os Animais Intolerantes à Glicose	33
4.3.1 Teste Oral de Tolerância à Glicose (OGTT)	33
4.4 Dosagens realizadas após 60 dias de alimentação	36
4.4.1 Extração de Glicogênio Muscular e Hepático	36
4.4.2 Dosagens Plasmáticas	36
4.4.2.1 Colesterol Total, HDL-c e Triacilglicerol Circulante	36
4.4.2.2 Glicose, Insulina e Índice G/I	37
4.4.2.3 Albumina	38
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÕES	58
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
8. RESUMOS	75
9. APÊNDICES	76

Apêndice 1: Parecer da Comissão de Ética na Experimentação Animal do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas.

Apêndice 2: PEREIRA, L.O.; LANCH JR., A.H. Effect of Insulin and Contraction Up on Glucose Transport in Skeletal Muscle. Physiol. Behav., New York, 2002 (submetido a publicação).

Apêndice 3: FRANCISCHI, R. P.; KLOPFER, M.; PEREIRA, L.O.; CAMPOS, P.L.; SAWADA, L. A.; SANTOS, R.; VIEIRA, P.; LANCH JR, A. H. Efeito da intensidade da atividade física e da dieta hipocalórica sobre consumo alimentar, a composição corporal e a colesterolemia em mulheres obesas. Rev. Bras. Nutr. Clin., São Paulo, v.14, p.1-8, 1999a.

Apêndice 4: FRANCISCHI, R.P.; PEREIRA, L.O.; FREITAS, C.S.; KLOPFER, M.; SANTOS, R.C.; VIERA, P.; LANCH JR., A.H. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. Rev. Nutr., Campinas, v.13, p.17-28, 2000.

Apêndice 5: FRANCISCHI, RP.; PEREIRA, L.O.; LANCH JR., A.H. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. Rev. Paul. Educ. Fis., São Paulo, v.15, p.117-140, 2001a.

Apêndice 6: PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R. P.; KLOPFER, M.; SAWADA, L. A.; SANTOS, R.; VIEIRA, P.; CAMPOS, P.L.; LANCH JR, A. H. Obesidade e sua Implicações – Ação da Atividade Física e Controle Nutricional. Rev. Bras. Nutr. Clin., São Paulo, v.14, p.9-17, 1999a.

Apêndice 7: PEREIRA, L.O.; MARQUEZI, M.L.; LANCH JR., A.H. Reposição Hídrica. In: Lancha Jr., A.H. Nutrição e metabolismo aplicado à atividade motora. Ed. Atheneu, São Paulo, 2002, p95-130.

RESUMO

A obesidade já é considerada uma epidemia mundial independente de condições econômicas e sociais. O risco aumentado de mortalidade e morbidade associado à obesidade tem sido alvo de muitos estudos que tentam elucidar os aspectos da síndrome X como consequência da obesidade. Deste modo, o objetivo deste estudo foi desenvolver uma ração hiperlipídica, baseada na ingestão alimentar de mulheres obesas brasileiras, capaz de desencadear obesidade em ratas fêmeas saudáveis. Na preparação da ração foi utilizado: banha de porco como fonte de gordura (38,7% do VCT), caseína como fonte de proteína (17,1% do VCT) e amido como fonte de carboidrato (44,2% do VCT). Após 40 dias de alimentação hiperlipídica, ratas *wistar* apresentaram o mesmo peso corporal comparado com o grupo que ingeriu ração controle, no entanto, o grupo experimental apresentou maior quantidade de gordura na carcaça e também maior tecido adiposo marrom comparado com o grupo controle. Quando a ração hiperlipídica foi mantida por mais 20 dias, e depois por mais 80 dias, as evidências de acúmulo de gordura foram ainda maiores. Foi possível identificar também prejuízo na tolerância à glicose durante teste oral de tolerância à glicose realizado após 40, 60 e 120 dias de alimentação hiperlipídica comparado com controle. Os animais alimentados com dieta hiperlipídica por 60 dias apresentaram hiperinsulinemia (29,7%) e hiperglicemia (9,3%) quando comparado com os valores encontrados no grupo controle. Deste modo, foi possível concluir que a ração desenvolvida neste estudo foi eficiente em desencadear o quadro de obesidade com prejuízo na tolerância à glicose em ratas saudáveis.

ABSTRACT

Obesity has been reported as a worldwide epidemic, independent of economic and social conditions. The possible causes of increased mortality and morbidity associated with obesity have been focused by many studies that attempt to understand the X syndrome, one of the consequences of obesity. The aim of the present study was to develop a high fat diet based on the dietary intake of Brazilian obese women, which would be able to induce dietary obesity in healthy female rats. The diet was formulated with lard as fat source (38,7% of calories), casein as protein source (17,1% of calories) and starch as carbohydrate source (44,2% of calories). After 40 days of high fat diet consumption, young female *Wistar* rats presented the same body weight compared with the control group, but higher carcass fat content. Brown adipose tissue weight was also increased in these animals, as compared with controls. Evidence of fat accumulation was higher when the diet was sustained for 60 and 120 days. We could also identify impairment in glucose tolerance with the oral glucose test tolerance after 40, 60 and 120 days in the animals on the high fat diet. These rats presented hyperinsulinemia (29,7%) and hyperglycemia (9,3%) after 60 days, as compared with controls. The diet developed in this study was therefore efficient in inducing obesity and glucose intolerance and healthy female rats.

1. INTRODUÇÃO

Evidências sugerem que a prevalência do sobrepeso e da obesidade tem aumentado em taxas alarmantes incluindo países desenvolvidos e subdesenvolvidos. De acordo com a classificação estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (WHO 1998), 54 % dos adultos nos Estados Unidos estão sobrepeso (Índice de Massa Corporal - IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$) e 22% estão obesos (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$). O primeiro, segundo e terceiro “National Health and Nutrition Examination Surveys” (NHANES-I, NHANES-II e NHANES III apud Kuczmarski et al 1994), conduzidos nos Estados Unidos de 1971-1974, 1976-1980 e 1988-1991, respectivamente, mostraram que apesar dos 33 bilhões de dólares movidos pela indústria de “como perder peso”, o número de casos de obesidade vem aumentando significativamente sem diferenças raciais ou sociais. Em 1976-1980 a estimativa feita pelo NHANES mostrou que 25,4% dos adultos entre 20-74 anos apresentavam sobrepeso (IMC $> 27,5 \text{ kg/m}^2$), enquanto a estimativa realizada em 1988-1991 aumentou para 33,3% (Kuczmarski et al 1994).

A obesidade é considerada uma epidemia mundial (WHO 1998; Popkin e Doak 1998). No caso do Brasil, as mudanças demográficas, sócio-econômicas e epidemiológicas ao longo do tempo permitiram que ocorresse a denominada transição nos padrões nutricionais, com a diminuição progressiva da desnutrição e o aumento da obesidade (Monteiro et al 1995a e b; Francischi et al 2000 e 2001a). Isso se torna um problema de saúde pública uma vez que as conseqüências da obesidade para a saúde são muitas, e variam do risco aumentado de morte prematura à severas doenças não letais, mas debilitantes que afetam diretamente a qualidade de vida destes indivíduos (Tabela 1). A obesidade é freqüentemente associada com hiperlipidemia (O’dea 1991; DeFronzo e Ferrannini 1991; McNamara et al 1992) e diabetes mellitus não insulino dependente (NIDDM) (McNamara et al 1992), duas condições intimamente relacionadas com doenças cardiovasculares (Stunkard e Wadden 1992; Björntorp e Brodoff 1992; Després e Lamarche 1994).

Tabela 1: Doenças associadas com a obesidade

CARDIOVASCULARES	Hipertensão	REGIÃO PEITORAL	Câncer de mama
	Doenças coronarianas		Ginecomastia
	Acidente Vascular Cerebral	ÚTERO	Câncer endometrial
	Veias varicosais		Câncer cervical
	Trombose venosa profunda	UROLÓGICO	Câncer de próstata
RESPIRATÓRIAS	Falta de ar		Incontinência urinária
	Apnéa durante o sono	PELE	Micoses
	Síndrome da hipoventilação		Linfoedemas
GASTROINTESTINAIS	Hérnia de hiato		Celulites
	Cálculo na vesícula biliar		Acantose
	Cirrose e Esteatose hepática	ORTOPÉDICAS	Osteoartrites
	Hemorróida		Gota
	Câncer colorrectal	ENDÓCRINAS	Redução no GH e IGF1
METABÓLICAS	Hiperlipidemia		Redução na resposta à prolactina
	Resistência à insulina		Respostas hiperdinâmicas do ACTH
	Diabetes mellitus		Aumento do cortisol livre na urina
	Síndrome do ovário policístico		Alterações nos hormônios sexuais
	Hiperandrogenização	GRAVIDEZ	Complicações obstétricas
	Irregularidades menstruais		Operação por cesariana
NEUROLÓGICA	Bloqueio nervoso		Bebês muito grandes
RENAL	Proteinúria		Defeitos no tubo neural

FONTE: Jung (1997).

Assim que as conseqüências da obesidade para a saúde foram demonstradas, muitos estudos tem sido realizados com o objetivo de identificar os principais fatores que contribuem para o seu desenvolvimento. A importância genética na etiologia da obesidade também tem sido foco de pesquisa em todo o mundo. A identificação e sequenciamento do gene *ob* que codifica o peptídeo leptina, e a descoberta que o defeito neste gene parece ser a simples causa da obesidade em ratos *ob/ob* (Zhang et al 1994), tem gerado considerável interesse na genética da obesidade. No entanto, existem poucas evidências sugerindo que algumas populações são mais susceptíveis à obesidade por motivos genéticos, além disto, o substancial aumento na prevalência da obesidade observado nos últimos 20 anos, não pode ser justificado por alterações genéticas que teoricamente teriam ocorrido neste pequeno espaço de tempo (Hill e Petters 1998; Jebb 1999). Deste modo, alguns autores enfatizam o fato de que a diferença na prevalência da obesidade em diferentes grupos populacionais está muito mais atribuída aos chamados fatores ambientais

(WHO 1990; Jebb 1999), em especial à dieta (WHO 1990, 1995 e 1998; Rolls e Shide 1992) e à atividade física (WHO 1990, 1995 e 1998; Schulz e Schoeller 1994; Haapanen et al 1997; Popkin e Doak 1998; Grundy 1998) que, interagindo com fatores genéticos, poderia explicar o acúmulo de excesso de gordura corporal em grandes proporções na população mundial (Melby et al 1998; Hill et al 2000).

A obesidade não é uma desordem singular, e sim um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas que em última análise, refletem no fenótipo obeso (Jebb 1999). O balanço energético positivo, que ocorre quando o valor calórico ingerido é superior ao gasto, é importante contribuidor para o desenvolvimento da obesidade promovendo aumento nos estoques de energia e peso corporal. O início da manutenção de um balanço calórico positivo relativo às necessidades do organismo pode ser consequência, tanto de aumento na ingestão calórica, como redução no total calórico gasto ou os dois fatores combinados (Pereira et al 1999a). Dados recentes encontrados em nosso laboratório demonstraram a alta incidência de sedentarismo na população obesa. Em nosso estudo 80% das participantes não praticava qualquer atividade física (Freitas et al 1998). Além disto, o processo de modernização e transição econômica observada na maioria dos países tem promovido alterações na industrialização da produção alimentícia que colabora para o consumo de dietas ricas em proteína e gordura e baixa em carboidratos complexos (Mahan e Escott-Stump 1998). Atualmente existe maior quantidade de alimentos disponíveis, enquanto a demanda energética da vida moderna tem caído drasticamente. Estudo realizado com crianças nos EUA (Wildey et al 2000) demonstrou que aproximadamente um terço do consumo calórico diário das crianças é realizado na escola, onde 88,5% do estoque das lanchonetes é rico em gordura e/ou açúcar. Em estudo relatado por Mahan e Escott-Stump (1998) realizado com 264 trabalhadores (203 homens e 61 mulheres) foi observado que 81,9% dos indivíduos consumia lipídio acima de 30% do total calórico ingerido, dado semelhante ao encontrado na população norte-americana (Mahan e Escott-Stump 1998). Metade das mulheres ingeria acima de 40% de lipídio na dieta e a frequência de sobrepeso era de 43,9%, enquanto a de indivíduos obesos era 23,1%. Outro dado interessante observado pelo grupo foi que a maioria dos trabalhadores realizava apenas três refeições diárias e 43% dos indivíduos obesos tinham o jantar como a maior refeição. Há indícios que o padrão de alimentação hiperlipídica, hiperproteica e hipoglicídica esteja se repetindo também no Brasil.

Estudos realizados com mulheres obesas brasileiras por nosso grupo demonstraram que mais de 30% do total calórico ingerido por esta população era proveniente de lipídios (Pereira et al 1998 e 1999b; Klopfer et al 1999; Francischi et al 1997, 1999a e 1999b), o que demonstra ingestão semelhante à encontrada nos países desenvolvidos caracterizando esta dieta como ocidentalizada.

A tendência secular no aumento da obesidade parece ocorrer paralelamente à redução na prática de atividade física e aumento no sedentarismo (Martinez 2000). O hábito da prática de atividade física é influenciado na criança pelos pais, e quando desenvolvidos nesta fase, tendem a se manter do mesmo modo até a fase adulta (Strauss 1999). Além disso, uma redução natural no gasto energético é observada com a modernização, ocasionando estilo de vida mais sedentário com transporte motorizado, equipamentos mecanizados que diminuem o esforço físico de homens e mulheres tanto no trabalho como em casa (WHO 1998). Já foi demonstrada uma redução de aproximadamente 600kcal com a diminuição do tempo despendido com brincadeiras de rua e o aumento do tempo assistindo televisão, do mesmo modo cortar grama com as mãos gastava aproximadamente 500kcal/h, enquanto, com a utilização de cortadores elétricos de grama o gasto diminuiu para 180kcal/h, lavar as roupas no tanque consumia aproximadamente 1500kcal/dia enquanto usar a máquina de lavar requer apenas 270kcal/2h para a mesma quantidade de roupas (Martinez 2000). De fato poucas atividades hoje em dia são classificadas com muito ativas, enquanto há algumas décadas atrás várias atividades tinham esta característica (WHO 1998). No entanto, é muito difícil estabelecer uma relação de causa e efeito entre o IMC e o grau de atividade física, mas sabe-se que a redução na atividade física diária afeta direta e indiretamente (através da TMB) o gasto energético diário do indivíduo. Os três principais componentes do gasto energético diário (Figura 1) são: a taxa metabólica basal (TMB), o efeito térmico dos alimentos (ETA) e a prática de atividade física (AT) (Schutz 1995; Blair et al 1996). Vários autores já demonstraram relação inversa entre TMB e IMC em animais (Yoshioka et al 1992) e redução da TMB e aumento de peso corporal em humanos (Albu et al 1997; Weinsier et al 1998).

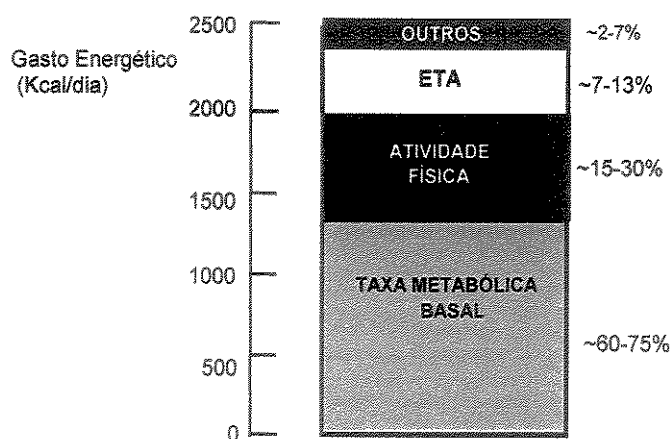


Figura 1: Distribuição aproximada dos principais contribuintes do gasto energético diário relativo a um adulto sedentário (ETA: efeito térmico dos alimentos). FONTE: adaptação de Ravussin e Swinburn 1992 *In*: Pereira et al 1999a

Deste modo, o sedentarismo e os hábitos nutricionais parecem representar o principal fator de risco no desenvolvimento da obesidade mundial (WHO 1998; Pereira et al 1999a; Francischi et al 2000). O Brasil parece estar seguindo esta mesma linha, visto que em 1997 a prevalência de obesidade no país foi estimada em 11% da população (Monteiro e Conde 1999), enquanto em 1989 era de 9,6% e em 1974 era de 5,7% (Monteiro 1995b). Levantamento do Ministério da Saúde referente ao ano de 1993 demonstra que cerca de 15% da população adulta já se encontra com sobrepeso.

1.1 Obesidade e Dieta Hiperlipídica

A literatura indica que não só os totais de energia ingerida e gasta regulam a quantidade dos estoques corporais, como proposto por Flatt (1987 e 1995) e aceito por muitos autores (Swinburn e Ravussin 1993; Tremblay et al 1994; Melby et al 1998; Prentice 1998; Hill et al 2000). O balanço de cada macronutriente parece possuir um rigoroso controle para ajustar seu consumo com sua oxidação (e vice-versa) e manter um estado de equilíbrio. Flatt (1987) afirma que o balanço de nitrogênio e de carboidratos é facilitado pela capacidade do organismo em ajustar as taxas de oxidação de aminoácidos e de glicose, respectivamente, em relação aos seus consumos alimentares. No caso das gorduras, esse ajuste é bem menos preciso e o aumento no seu consumo não estimula proporcionalmente a sua oxidação. Além disso, a eficiência com que o lipídio da dieta é estocado como gordura corporal é alta, cerca de 96% (WHO 1998). O aumento na ingestão lipídica induzirá ao balanço lipídico positivo e, conseqüentemente, ao acúmulo na massa adiposa corporal (Flatt 1987 e 1995). Em animais, os estudos apontam que a

alimentação hiperlipídica é um componente importante na etiologia da obesidade, já que dietas hiperlipídicas comprovadamente levaram ao excesso de gordura corporal em macacos, cães, suínos, esquilos, hamsters e ratos (Willet 1998; Katan 1999), sendo que as causas dessa resposta ainda não estão claras. No entanto, acredita-se que dietas hiperlipídicas conduzam a hiperfagia, ou cause efeitos metabólicos independentemente desta (West e York 1998) como redução na secreção de leptina (Ainslie et al 2000), ou limitação na sua capacidade de atuação (Frederich et al 1995). A leptina é uma proteína circulante produzida, proporcionalmente, pela massa de tecido adiposo e age no sistema nervoso aumentando a saciedade (Maffei et al 1995; Pelleymounter et al 1995). No caso de redução de sua secreção ou resistência à sua ação, haveria um aumento da ingestão alimentar devido a uma falha no mecanismo de saciedade, o que poderia ocasionar aumento de adiposidade (Ainslie et al 2000). No entanto, outras possibilidades existem para justificar o aumento da adiposidade decorrente da dieta hiperlipídica. No estudo desenvolvido por Lladó e colaboradores (2002) os autores observaram redução na atividade lipolítica do tecido adiposo retroperitoneal após ingestão de dieta de cafeteria. Segundo os autores, esta redução foi decorrente de uma alteração na proporção de receptores α e β adrenérgicos, tanto em ratos machos quanto em fêmeas, resultando em aumento de gordura neste tecido.

O motivo pelo qual os lipídios da dieta podem conduzir a hiperfagia deriva das suas propriedades organolépticas (Prentice 1998), tais como alta palatabilidade, textura característica (Tagle 1981; Rolls e Shide 1992) e grande utilidade e versatilidade como ingrediente culinário (Pike 1950). Inclusive em ratos, uma dieta hiperlipídica é preferencialmente consumida quando os animais podem escolher entre três rações, sendo cada uma fonte de um dos macronutrientes (Miller et al 1994). Fisiologicamente, dentre todos os outros macronutrientes, os lipídios são os que apresentam a maior densidade energética e a maior capacidade de estoque no organismo (WHO 1998).

No entanto, alguns autores acreditam que o tipo de lipídio ingerido na dieta também 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). Matsuo e Suzuki (1994) também encontraram alteração na afinidade dos receptores β adrenérgicos no tecido adiposo marrom, no coração e no músculo sóleo decorrente de dieta hiperlipídica rica em ácidos graxos saturados.

Awad e Zepp já haviam demonstrado em 1979 que ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados apresentavam menor taxa de lipólise do que animais alimentados com dieta rica em ácidos graxos polinsaturados, devido a menor atividade da lipase hormônio sensível. Em outro estudo mais recente, Awad e Chattopadhyay (1986) demonstraram que a dieta rica em ácidos graxos saturados altera a composição do triacilglicerol nos adipócitos modificando a posição dos ácidos graxos. Deste modo, os autores acreditam que uma possibilidade para a redução na atividade lipolítica resultante da dieta rica em ácidos graxos saturados, seja consequência de uma menor afinidade entre a lipase hormônio sensível e o triacilglicerol modificado. Outros autores já demonstraram que a ingestão de ácidos graxos saturados promove acúmulo de adiposidade por diminuição da atividade da lipoproteína lipase devido a uma redução da atividade simpática no tecido adiposo marrom, coração e músculo esquelético (Matsuo e Suzuki 1994; Takeuchi et al 1995). A atividade do complexo carnitina palmitoil transferase (CPT) e, conseqüentemente a β oxidação, também foram reduzidas com a ingestão de ácidos graxos saturados (Takeuchi et al 1996). Na revisão escrita por Pan e colaboradores (1994) sobre diferentes tipos de ácidos graxos, alterações nas membranas fosfolipídicas e obesidade, os autores descrevem que, além dos ácidos graxos saturados serem oxidados mais lentamente devido, parcialmente, a reduzida taxa de absorção pelas células intestinais e, subsequente reduzida taxa de reesterificação, estes ácidos graxos promovem alterações nas membranas celulares que, por fim, reduzem a taxa metabólica basal destes animais contribuindo para o aumento da adiposidade dos mesmos. Estas alterações nas membranas decorrem de redução nas atividades de enzimas que participam da biossíntese de ácidos graxos denominadas de desaturases, em adaptação à alta ingestão de ácidos graxos saturados. Esta redução resulta em maior disponibilidade de ácidos graxos saturados que acabam compondo as membranas celulares em maior quantidade, aumentando sua saturação. Já foi demonstrado que o aumento da saturação das membranas celulares alteram a funcionalidade de bomba de sódio e potássio, reduzem o transporte de elétrons nas membranas mitocôndriais, entre outras modificações na função de permeabilidade e regulação de transportes pela membrana celular. Sabe-se que, por exemplo, a importância quantitativa do transporte de sódio no consumo energético celular contribui com 20% da taxa metabólica basal em humanos. Segundo Pan e seus colaboradores (1994), estas alterações na composição das membranas celulares que, por fim, reduzem as taxas metabólicas

basais, de animais e humanos, que ingerem grande quantidade de ácidos graxos saturados, contribuindo para o aumento da adiposidade nestas situações.

1.2 Obesidade e Intolerância à Glicose

A obesidade é comumente associada com um conjunto de desordens metabólicas como hipertensão, arterosclerose, dislipidemia e diabetes mellitus não insulino dependente (DeFronzo e Ferrannini 1991). Esta síndrome tem sido denominada “Síndrome Metabólica” ou “Síndrome X” (Ivkovic-Lazar et al 1992). Os componentes dessa síndrome são caracterizados pela hiperinsulinemia e por diferentes intensidades de resistência a insulina, que explicam a relação entre várias anormalidades e a obesidade (Hauner 1995).

A distribuição da gordura corporal parece exercer grande influência nas anormalidades associadas à obesidade. Resistência à insulina (Kissebah et al 1982; Evans et al 1984a e b), anormalidades com glicose (Jensen et al 1988), lipídios, ácido graxo livre (AGL) (Kissebah et al 1982) e seus metabolismos são mais prováveis em indivíduos que possuem obesidade central (abdominal) àqueles com obesidade inferior (femoral). Mulheres com obesidade central, por exemplo, são mais propensas a diabetes do que aquelas que possuem obesidade menor na área abdominal. Recente estudo (Gimeno et al 2000) realizado com a população japonesa que reside no Brasil, demonstrou que pessoas portadoras de distúrbios na tolerância à glicose, dislipidemia ou hipertensão, tendiam a possuir IMC maior na fase adulta e ganhavam mais peso em espaço menor de tempo. Estes indivíduos também apresentaram maior relação cintura-quadril. O estudo também demonstrou que o risco de desenvolver distúrbios na tolerância à glicose isoladamente ou associado à hipertensão e à obesidade abdominal, aumentou para 2% e 15%, respectivamente, por unidade percentual de ganho de peso quando comparado com indivíduos que mantiveram o peso estável. Outro estudo realizado por Smith e colaboradores (2000) demonstrou positiva correlação entre concentração de insulina e balanço lipídico durante ingestão de dieta rica em lipídio e baixa em carboidrato por indivíduos comuns.

Os dois tipos principais de diabetes são: tipo 1, que é originário da destruição auto-imune nas células pancreáticas produtoras de insulina (células β) levando, geralmente, a uma deficiência sistêmica desse hormônio; e tipo 2, que corresponde predominantemente a resistência à ação da insulina (WHO 1985; ADA 1997). Resistência à insulina significa uma diminuição na capacidade da insulina em estimular a utilização de glicose (Kim et al 1996), seja com

deficiência de insulina ou com defeito na sua utilização (ADA 1997). Há também um estágio intermediário entre a homeostase normal da glicose e o diabetes, que é a intolerância à glicose ou tolerância à glicose prejudicada ou diminuída (ADA 1997). Fatores ambientais estão descritos como causa dessa doença, tais como, infecções, citotoxicidade ou outras lesões nas células β , sedentarismo, obesidade, desnutrição, estresse, hormônios, transtornos pancreáticos, entre outros (WHO 1985). O diabetes tipo 2 é o mais comum atingindo mais de 90% dos casos de diabetes (Lichtestein et al 1998), e é o tipo de diabetes associado com estilo de vida e hábitos da cultura moderna (Seidell 1999).

O transporte de glicose para as células de mamíferos é essencial para a sobrevivência. Grande parte da glicose circulante no estado pós-absortivo é captado por órgãos independentes da insulina: cérebro (50%) e órgãos esplânicos (25%), sendo que apenas o restante (25%) é utilizado em tecidos dependentes de insulina, principalmente a musculatura esquelética, e, em segundo lugar, o tecido adiposo (DeFronzo 1997). No entanto, qualquer desequilíbrio nesta captação de glicose periférica pode levar a intolerância à glicose ou mesmo ao diabetes mellitus. A principal forma de entrada de glicose nas células é através de difusão facilitada, com participação de proteínas de membrana específicas, tais como GLUT 1 e GLUT 4 (Holman et al 1990; Kahn 1992 e 1994). A insulina age no receptor localizado na membrana plasmática desencadeando uma cascata de sinais intracelulares, envolvendo principalmente reações de fosforilação citossólica (Häring 1991; Kahn 1994), provocando a translocação das vesículas contendo GLUT 4, que finalmente captam a glicose circulante para o interior da célula.

Como afirmado anteriormente, em ratos alimentados com excesso de gordura, já se observou desenvolvimento de obesidade (Sclafani e Springer 1976a; Storlien et al 1986; Gianotti et al 1988; Segué et al 1994), aumento da pressão arterial (Stamler et al 1978; Havlik et al 1983; Modan et al 1985) e redução na ação insulínica sistêmica muscular e em adipócitos (Grundleger e Thenen 1982; Miller et al 1985; Storlien et al 1986 e 1996a; Rocchini et al 1997; Han et al 1997; Pagliassotti et al 1997; Wilkes et al 1998). No entanto, alguns trabalhos demonstraram que alterações na resistência à insulina são independentes da adiposidade, mas estão estreitamente relacionadas com a ingestão de gordura (Storlien et al 1996a; Pagliassotti et al 2000) ou com o tipo de gordura ingerida (Storlien et al 1987 e 1997; Maron et al 1991; Feskens et al 1994; Mayer et al 1993; Wilkes et al 1998). Este é um dado muito importante visto que, alguns

trabalhos demonstram que alteração na ação da insulina seria responsável por desencadear as outras consequências da síndrome X. A pressão sistólica e diastólica em indivíduos obesos foi reduzida significativamente com a redução na insulinemia (Krotkiewski et al 1979), e a resposta insulinêmica durante teste oral de tolerância à glicose em indivíduos obesos e hipertensos, foi fortemente correlacionada com a elevada pressão arterial encontrada neste grupo (Manicardi et al 1986). Deste modo, muitos autores acreditam que a resistência à insulina, por si só ou agindo através da hiperinsulinemia, seria responsável pelas alterações na pressão sanguínea em indivíduos obesos através de alterações como: aumento da retenção de sódio e reabsorção de água pelos rins, ativação do sistema nervoso simpático e alteração no transporte de eletrólitos através da membrana celular entre outras (DeFronzo e Ferrannini 1991). Nesta mesma linha, outros estudos demonstraram que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia ocorre antes de outras manifestações da síndrome metabólica, podendo ser o fator determinante e desencadeador desta síndrome (DeFronzo e Ferrannini 1991; Haffner et al 1992; Barnard et al 1998).

Uma das explicações para o desenvolvimento da resistência periférica à ação da insulina nos indivíduos obesos, estaria relacionada a maior ingestão de lipídios, comum na dieta de pessoas obesas, que não seria acompanhada por aumento imediato de sua oxidação, mas o excesso de ácido graxo livre (AGL) seria estocado em diferentes tecidos, além das células adiposas. Muitos estudos comprovam que há aumento da oxidação lipídica em pacientes obesos que possuem grande ingestão de lipídios e elevadas taxas de lipólise (diretamente correlacionada com o estoque de gordura corporal) (Golay et al 1984; Hegarty et al 2002). Essa preferência de utilização de AGL derivado dos estoques de triacilglicerol como substrato energético, seria responsável pela diminuição da mobilização de glicose via glicogênio. Isto levaria a um *feedback* negativo do glicogênio muscular e hepático sobre a atividade de glicogênio sintetase e, conseqüentemente, no estoque de glicose. O resultado seria intolerância à glicose e resistência periférica à ação da insulina. O quadro de diabetes se desenvolve em obesos após longo período de intolerância à glicose, quando a glicemia não mais retorna ao estado basal e há resistência à ação da insulina (Felber e Golay 1995), conduzindo, na maioria dos casos, a uma hiperinsulinemia.

O estudo da ingestão hiperlipídica vem recebendo muita atenção especialmente quanto às alterações na ação da insulina. Já foram observadas tais alterações em ratos com diversos tempo

de experimento como, 7 dias (Miller et al 1985), 10 dias (Grundleger e Thenen 1982), 3 semanas (Wilkes et al 1998), 4 semanas e 32 semanas (Han et al 1997). Em cachorros, a captação de glicose ($\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), medida através de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, diminuiu de 72 ± 6 para 49 ± 7 após 1 semana de alimentação hiperlipídica, e para 29 ± 3 após 3 semanas (Rocchini et al 1997). O uso de um análogo de glicose marcada (2-deoxiglicose- H^3) possibilitou o estudo da ação da insulina em tecidos isoladamente (Hansen et al 1994). Usando esta técnica, trabalhos demonstraram que a resistência à insulina ocorre primeiramente no fígado em um período de tempo muito curto (3 dias), seguido de prejuízo na ação insulínica em diversos tecidos como músculos esqueléticos (Kraegen et al 1991; Oakes et al 1997) e tecido adiposo branco e marrom em 3 semanas (Kraegen et al 1991).

Esses efeitos são dependentes não apenas da quantidade de gordura ingerida, mas também do tipo, em especial ao tamanho e número de insaturações (Stein et al 1997). A exposição prolongada de adipócitos a ácidos graxos saturados causou resistência à ação da insulina nestas células (Hunnicut et al 1994). Enquanto que a maior relação entre lipídios n-6 e n-3 ingeridos na dieta, aumentou a insulinemia de jejum, apontando para um efeito protetor dos lipídios polinsaturados do tipo ω -3 (n-3) (van Amelsvoort et al 1988; Storlien et al 1996b; Del Prete et al 2000).

Muitos estudos tentaram identificar as causas das alterações na captação de glicose em função da alimentação hiperlipídica, no entanto, ainda há muita controvérsia. Provavelmente, o tipo de gordura ingerida poderia influenciar a composição lipídica das membranas celulares, alterando a sinalização da insulina (Storlien et al 1996b). Acredita-se também que uma alteração nos transportadores de glicose possa ser a causa do defeito na ação da insulina, principalmente pela redução nas atividades do transportador de glicose, GLUT 4, em músculos (Zierath et al 1997) e também no tecido adiposo (Takahashi e Ide 1999) após a administração de dietas hiperlipídicas em ratos. Alguns autores supõem que os aminoácidos poderiam ter importantes implicações nos mecanismos pós-receptor de insulina que dificultariam a translocação das vesículas portadoras de GLUT 4 (Zierath 1995). Lancha Jr (1996 e 1997a) encontrou transporte de glicose prejudicado no músculo esquelético de ratos *wistar* que foram suplementados com aspartato (45mg/kg/dia) e asparagina (45mg/kg/dia) durante 5 semanas quando comparados com grupo controle (sem suplementação). Como não foi encontrada, nos ratos suplementados,

nenhuma alteração na atividade da enzima tirosina quinase (responsável pela alteração conformacional do IRS-1 durante os primeiros eventos intracelulares) (Zierath 1995), os aminoácidos podem ter interferido em qualquer um dos numerosos episódios pós-receptor (Oakes et al 1997).

Desta forma, o elevado consumo de lipídios e baixo consumo de carboidratos na dieta dos indivíduos obesos (Lichtestein et al 1998), poderia ser responsável por elevar a concentração plasmática de ácidos graxos (AG) e reduzir a glicemia. A elevada trigliceridemia favorece a disponibilidade de ácidos graxos livres (AGL) pela ação da lipoproteína lipase (LPL), resultando em maior oxidação de lipídios (Golay et al 1984; Hegarty et al 2002) como descrito anteriormente. No entanto, para que este processo seja desencadeado e o Ciclo de Krebs aconteça regularmente, há necessidade do fornecimento de oxaloacetato na mesma proporção que acetil-CoA. Em condições normais quem faz este papel é, inicialmente o glicogênio com pouca participação da glicose plasmática e, depois, quando ocorre redução destes estoques, a glicose plasmática assume esta função de fornecimento de oxaloacetato através da via glicolítica (Newsholme e Leech 1988). Contudo, quando a concentração de glicose está reduzida devido ao jejum ou ao baixo consumo de carboidratos na dieta, por exemplo, o fornecimento de oxaloacetato passa a ser feito através do processamento de aminoácidos como isoleucina, valina, aspartato e asparagina que podem ser processados no tecido muscular a fim de gerar intermediários do Ciclo de Krebs (como succinato e oxaloacetato), mantendo o funcionamento do mesmo por vias anapleróticas (Lancha Jr. 1993; Lancha Jr. et al 1994; Hood e Terjung 1990). Estes aminoácidos cedem sua cadeia carbônica para gerar intermediários do ciclo e liberam amônia no interior do tecido muscular (Parry-Billings e Newsholme 1991). Neste caso, a amônia liberada na célula muscular será deslocada para o α -cetoglutarato, gerando o glutamato e com mais uma amônia, glutamina. Esta é normalmente utilizada como fonte energética pelas células intestinais e do sistema imunológico. No entanto, mediante a sua alta produção ocorre estímulo da via das hexosaminas (Robinson et al 1993; Buse et al 2002), que por fim, gera glicosamina-6-fosfato além de outros produtos (Traxinger e Marshall 1991). Esta substância poderia glicosilar algumas proteínas pós-receptor de insulina prejudicando a captação de glicose (Traxinger e Marshall 1989; Marshall et al 1991; Yki-Järvinen et al 1998).

1.3 Modelos Experimentais de Obesidade

O estudo da obesidade em humanos, provavelmente, responderia muitas dúvidas correntes neste tópico. No entanto, pesquisas com humanos têm óbvias limitações éticas, financeiras, além de estudo em animais permitir grande quantidade de pesquisas e resultados. Além disto, animais de laboratório podem ser mantidos em condições rigidamente controladas consumindo dieta controlada e mantidos livre de patógenos e germes. O fato de animais de laboratório também se tornarem obesos espontaneamente, se alimentando de ração comercial, ou através de outras manipulações, abriu novas áreas para pesquisa da obesidade. Mesmo que estes modelos animais não possam ser considerados exatamente os modelos de obesidade em humanos, eles ainda são de grande valor no estudo das condições bioquímicas, fisiológicas e patológicas necessárias para o acúmulo excessivo de adiposidade. Nos últimos 20 anos aumentou muito o conhecimento sobre diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade, e as conseqüências endócrinas e metabólicas desta patologia. Muito deste conhecimento foi derivado de estudos em modelos de obesidade animal. Estudos sobre as causas e tratamentos da obesidade têm sido desenvolvidos em animais que apresentam esta característica através de lesão neural, desordens endócrinas, anormalidades genéticas e alterações alimentares (Sclafani e Springer 1976a).

Diversas formas, geneticamente hereditárias de obesidade, estão descritas na literatura. A obesidade pode ser herdada através de defeito de um único gene ou de múltiplos genes, conhecida como herança poligênica. No primeiro caso, a obesidade é resultado da alteração ou perda de um único peptídeo, que teoricamente, deveria ser detectado e corrigido, mas, na prática, esta primeira lesão desencadeia tantas anormalidades metabólicas que, por fim, impossibilitam sua detecção (Festing 1979). Neste grupo se encontram ratos *Zucker* e *ob/ob* entre muitos outros. Alguns autores acreditam que apenas 5% da obesidade humana é caracterizada por este tipo de alteração genética (York 1992). A determinação poligênica da obesidade é decorrente de alterações que influenciam diversos fatores como taxa metabólica, apetite, taxa de crescimento que, por fim, desencadeiam o quadro de obesidade. Alguns roedores (como ratos *Sprague-Dawley*), que são particularmente propensos a desenvolver obesidade através da dieta rica em gordura ou dieta de cafeteria, também estão classificados neste grupo de obesidade poligênica. Alguns autores acreditam que estas predisposições genéticas para o desenvolvimento da

obesidade através de dietas com alta densidade energética, é um modelo mais realista e apropriado para o estudo da obesidade humana do que a lesão em um único gene (Festing 1979; York 1992). No entanto, algumas alterações encontradas na obesidade em humanos não ocorrem nestes modelos genéticos de obesidade animal. Normalmente o aumento do tecido adiposo é acompanhado de aumento da massa magra em humanos, justificada por alguns autores como uma adaptação do organismo frente à necessidade de carregar uma carga maior, no entanto, no caso da obesidade desencadeada geneticamente em animais, a massa magra é normalmente pouco desenvolvida, o que, em alguns casos, representa uma característica da síndrome (James et al 1979). Além disto, algumas diferenças hormonais também distanciam os modelos genéticos de obesidade animal, da obesidade humana. A função da tiróide em ratos *ob/ob*, por exemplo, é diminuída, e conseqüentemente, a concentração dos hormônios tiroideanos também. Na obesidade humana é diferente, hipotireoidismo, dificilmente representa causa da obesidade, e as concentrações de T₄ e T₃ tendem ser mais altas ao invés de reduzidas (James et al 1979). Desta maneira, fica claro que o estudo da obesidade em animais que possuem alterações genéticas tem diversas limitações, e sendo assim, alguns modelos podem ser utilizados apenas na avaliação de alterações específicas decorrentes da obesidade, podendo ser considerados inapropriados para outras investigações sobre esta mesma patologia.

Além disto, devido ao fato do rápido aumento mundial nos casos de obesidade ter sido relacionado com sedentarismo (Blair et al 1996; Dengel et al 1998; Seidell 1999) e maior disponibilidade e consumo de alimentos (Keys et al 1981; WHO 1998; Seidell 1999), muitos estudos tem sido realizados com modelos denominados de “modelos não-genéticos de obesidade”. Entre estes modelos podemos identificar a indução de obesidade através da alimentação e da indução química e cirúrgica que normalmente desenvolvem o quadro de obesidade mais leve do que ocorre em modelos geneticamente predispostos como ratos *Zucker* ou *ob/ob* (Miller 1979).

Lesões hipotalâmicas podem produzir a denominada, obesidade hipotalâmica, através de diversas alterações metabólicas como hiperfagia, hiperinsulinemia, prejuízo da termogênese, além de desordens funcionais no sistema nervoso autônomo (Inque 1992). As lesões podem ser desenvolvidas quimicamente (glutamato monossódico, thioglicose) ou cirurgicamente, no entanto, requerem muita habilidade a fim de provocarem as lesões necessárias sem provocar a morte do

animal, visto que, normalmente, a dose de produto necessária para promover obesidade é muito próxima da dose tóxica ao animal. Além disto, quando as lesões são feitas cirurgicamente é muito difícil identificar se o ventro medial foi lesado total ou parcialmente (Morrison 1977). Depois de realizadas as lesões é preciso observar com muito cuidado os animais, pois é inevitável que alguns animais não desenvolvam obesidade, seja porque a dose do agente químico não foi suficiente para aquele animal, ou porque a lesão cirúrgica não foi extensa o suficiente. O problema é que algumas lesões hipotalâmicas desencadeadas por agentes químicos, provocam aumento de adiposidade que só é detectado após análise do conteúdo de gordura na carcaça, o que dificulta a separação dos animais obesos (Miller 1979). Também é preciso levar em consideração que lesões em diferentes regiões do hipotálamo desencadeiam obesidade, no entanto, as alterações metabólicas e a patogênese da obesidade diferem bastante de acordo com a região lesada, que muitas vezes é de difícil identificação (Morrison 1977). Alguns autores, no entanto, afirmam que a obesidade humana é raramente associada a lesões hipotalâmicas, mas está estritamente relacionada à disponibilidade de alimentos palatáveis e sedentarismo, e sendo assim, a obesidade dietética em animais seria um modelo mais apropriado para o estudo da obesidade em humanos (Sclafani e Springer 1976a). Tanto a obesidade hipotalâmica como a induzida por dieta afeta o patamar superior do peso corporal, no entanto, com lesões hipotalâmicas esta alteração é decorrente de redução do efeito inibitório do apetite, resultando em maior consumo de alimentos pelos animais. Enquanto a alteração de peso nos animais obesos a partir da dieta, é resultado de maior ingestão alimentar, provavelmente devido a maior palatabilidade dos alimentos oferecidos nesta situação. Sendo assim, embora a etiologia da obesidade dietética e hipotalâmica sejam diferentes, o balanço final (aumento de peso devido a aumento de adiposidade) pode ser o mesmo, contribuindo para a similaridade entre as duas síndromes (Sclafani e Springer 1976b). Segundo Sclafani e Springer (1976a), pessoas obesas são comedores exigentes, tem menor disposição para procurar e selecionar seus alimentos, e são menos responsivos a redução da ingestão alimentar do que indivíduos com peso normal. No estudo realizado por estes autores (Sclafani e Springer 1976a), ratos que se tornaram obesos após serem alimentados com grande variedade de alimentos palatáveis, apresentaram estas características.

De acordo com os dados acima, o desenvolvimento da obesidade em ratos através de manipulação dietética é um fenômeno que tem recebido muita atenção recentemente. Estudos em ratos demonstram que quando estes animais são alimentados desde o nascimento com grande quantidade de gordura, existe uma maior predisposição de que se tornem obesos posteriormente, assim como já demonstrado em humanos que possuem uma alimentação semelhante a esta na infância (Miller 1979). Deste modo, muitos estudos tem tentado desenvolver obesidade em animais de laboratório apenas com alteração na ingestão alimentar, o que provocaria aumento desta ingestão, aumento de peso e obesidade (Sclafani 1992). No entanto, em roedores, por exemplo, é muito difícil aumentar a quantidade calórica ingerida voluntariamente mesmo quando a dieta é flavorizada. Assim, foram desenvolvidas duas técnicas para tentar aumentar esta ingestão: alteração na frequência alimentar e alimentação enteral. No primeiro caso não houve sucesso em aumentar a quantidade de alimento ingerido, mas os animais que dispunham de apenas 2hs para se alimentar tiveram aumento da quantidade de gordura quando comparado com grupo *ad libitum*. Na tentativa de utilizar a sonda, a necessidade do líquido ser pouco viscoso, aumentou muito o volume a ser ministrado, excedendo a capacidade gástrica do animal. Além destas dificuldades, as duas técnicas são pouco práticas para induzir obesidade em quantidade suficiente de animais a fim de desenvolver um estudo científico (Miller 1979).

Contudo, o desenvolvimento da obesidade é possível mesmo sem aumento da quantidade de alimento ingerido, pois mudanças na composição de nutrientes ou na forma da dieta, podem alterar a eficiência na utilização do alimento e, conseqüentemente, aumentar os estoques de gordura por caloria consumida. Na prática o aumento da densidade da dieta pode resultar em aumento do total calórico ingerido ou em aumento da ingestão de calorias de um determinado macronutriente resultando na obesidade. Dietas com alto teor de carboidratos e/ou alto teor de lipídios, além da dieta de cafeteria, tem sido utilizadas para desenvolver obesidade em ratos. A obesidade desencadeada a partir do aumento da disponibilidade de carboidratos para os animais, varia de acordo com o tipo e a forma do carboidrato. Grande número de fatores pode influenciar o desenvolvimento da obesidade com esta ingestão, como por exemplo, a hidratação da dieta (Sclafani 1992). Além disto, a eficiência encontrada em roedores para estocar carboidratos na forma de gordura, não é semelhante à encontrada no ser humano, o que dificulta o surgimento de

obesidade a partir desta ingestão em humanos e afastam este modelo experimental da obesidade humana (Acheson et al 1982).

Muitos estudos foram desenvolvidos utilizando a chamada dieta de cafeteria, quando vários alimentos normalmente encontrados em supermercados (como cookies, chocolate, salame, queijo, etc.), são colocados à disposição dos animais. Esta técnica tinha como objetivo aproximar o consumo dos ratos do consumo feito pelas sociedades modernas, onde grande parte das refeições é feita em cafeterias, *fast foods* caracterizando uma ingestão com alto teor de gordura denominada de “dieta ocidental” (WHO 1990 e 1998; Rolls e Shide 1992; Monteiro et al 1995b; Francischi et al 1999a). De fato alguns trabalhos demonstram aumento da quantidade de gordura em animais alimentados com este tipo de ração (Sclafani e Springer 1976a), no entanto, algumas limitações são encontradas neste tipo de alimentação. Em estudo piloto realizado em nosso laboratório foi possível verificar a dificuldade de controlar e avaliar o consumo destes diferentes alimentos pelos animais. No grupo experimental, a ingestão alimentar foi extremamente heterogênea e de difícil avaliação, visto que um dia após os alimentos colocados nas gaiolas dos animais (gaiolas individuais), não era possível separar cada alimento e calcular o seu consumo a fim de averiguar qual havia sido a ingestão dos animais em termos de macronutrientes e também que tipo de lipídio estava sendo consumido. Esta dificuldade em medir a ingestão e a variabilidade na seleção dos nutrientes entre os animais submetidos a esta alimentação, tem sido motivo de muita controvérsia principalmente em estudos sobre a indução da termogênese pela dieta (Moore 1987 e 1988; Rothwell e Stock 1988; Argilés 1988.).

Este aumento no conteúdo de gordura corporal pode ser alcançado aumentando a quantidade de gordura na dieta, no entanto, é preciso evitar a redução da relação proteína e energia a fim de não prejudicar o desenvolvimento e crescimento dos animais estudados. Na prática, dietas contendo 60% de gordura e 30% de proteína foram utilizadas inicialmente com a mistura de ovos e manteiga, mas recentemente tem se utilizado banha de porco e caseína a fim de reduzir os custos da preparação da ração. Esta composição também permite alta ingestão de ácidos graxos saturados semelhante à observada em dietas ocidentalizadas, dados que estão em acordo com os encontrados por nosso grupo após avaliar a ingestão alimentar de mulheres obesas onde, 62,43% da ingestão de lipídios da dieta era composta por ácido graxo saturado, 23,76% ácido graxo monoinsaturado e 13,81% polinsaturado (observações não publicadas). Na

tentativa de desenvolver modelos experimentais que permitam o estudo da obesidade e suas conseqüências, esta alta ingestão de ácidos graxos saturados é muito interessante, visto que já foi demonstrada a contribuição deste tipo de gordura no prejuízo da sensibilidade à insulina decorrente da obesidade (Parker et al 1993; Hunnicutt et al 1994). Esta alteração insulinêmica parece ter alta correlação com outras patologias associadas como hipertensão, dislipidemia (Haffner et al 1992) e aterosclerose (DeFronzo e Ferrannini 1991), como descrito anteriormente.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi desenvolver um ração hiperlipídica com alto teor de ácidos graxos saturados, semelhante ao consumo identificado em estudo prévio em nosso laboratório com mulheres obesas pré-menopausa (Pereira et al 1998 e 1999b; Klopfer et al 1999; Francischi et al 1997, 1999a e 1999b), capaz de gerar um acúmulo de gordura corporal (obesidade) e intolerância à glicose em ratas *wistar*. Assim, estudos da obesidade e sua síndrome metabólica desencadeada de maneira semelhante com o quadro que se desenvolve na população mundial nos dias atuais (Hill e Petters 1998; Jebb 1999), podem ser realizados.

3. MATERIAIS E MÉTODO

Ratas *wistar*, adquiridas do biotério do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, foram alimentadas com dieta hiperlipídica (GH) ou com ração comercial (GC) *ad libitum* por 40, 60 e 120 dias. Os animais foram mantidos em ciclo claro-escuro invertido, com período claro das 19h às 07h. Foram utilizadas ratas fêmeas com objetivo de reproduzir a amostra estudada na determinação da ingestão alimentar (mulheres obesas), além da maior eficiência lipogênica encontrada nesta população. Os experimentos iniciaram quando os animais atingiram peso aproximado de 220 gramas e todos os procedimentos foram previamente aprovados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (apêndice 1).

3.1 Produção e Composição da Ração

A ração hiperlipídica foi produzida na Farmacotécnica Industrial junto a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. O amido foi a principal fonte de carboidrato utilizada, a caseína como fonte proteica e a banha de porco como fonte lipídica a fim de aumentar a ingestão de ácidos graxos saturados para se assemelhar à ingestão alimentar da população obesa estudada em nosso grupo. A ração ainda continha antioxidante, mistura salina e vitamínica seguindo as normas da AIN93 (Reeves et al 1993). Depois de homogeneizada, a ração foi peletizada e seca em estufa própria a 40 graus por 24hs. A composição da ração em relação aos seus componentes para produção de 100 gramas de ração, segue na tabela abaixo:

Produto	Quantidade(g)/100g
Banha de porco	20,55
Caseína	23,15
Amido	46,30
Mistura salina	3,50
Mistura vitamínica	1,00
L-cistina	0,30
Bitartarato de colina	0,25
Sacarose	4,95

Do total de gorduras da dieta hiperlipídica, 41,1% provinha de ácidos graxos saturados, 47,2% de monoinsaturados e 11,7% de polinsaturados, calculados segundo Anção et al (1999).

A fonte de carboidrato e proteína utilizada na ração controle (Nuvilab CR1, Nuvital Nutrientes Ltda, Colombo/PR) foi farelo de milho, farelo de soja e farelo de trigo. Enquanto a

fonte lipídica foi, principalmente, a soja a partir do seu farelo e de adição de azeite de soja. A composição da ração controle em relação aos seus componentes para produção de 100 gramas de ração, segue na tabela abaixo:

Produto	Quantidade(g)/100g
Extrato Etéreo	4,00
Proteína Bruta	22,00
Carboidrato e fibra	61,07
Premix mineral/vitamin.	10,00
Antioxidante	0,10
Cálcio	1,40
Fósforo	0,80

A análise das rações, quanto aos teores de macronutrientes, foi realizada em triplicata pelo Laboratório de Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. O valor energético foi calculado atribuindo os fatores de Atwater (1g de carboidrato ou proteína = 4 kcal; 1 g de lipídio = 9 kcal). A composição das rações, hiperlipídica e controle, estão apresentadas na tabela abaixo:

	Ração controle		Ração hiperlipídica	
	gramas	%VCT	gramas	%VCT
Carboidratos e fibras	55,16	63,2%	52,58	44,2%
Proteínas	22,72	26,0%	20,37	17,1%
Lipídios	4,17	10,8%	20,48	38,7%
Total calórico em 100g	349 kcal		476kcal	

3.2 Eficácia da Ração em Tornar os Animais Obesos

Para avaliar a eficácia da ração em tornar os animais obesos foram utilizadas algumas estratégias como: avaliar diariamente o ganho de peso dos animais, avaliar o índice de Lee, o peso de alguns tecidos relativo ao peso corporal total do animal e também a extração de lipídio nos mesmos tecidos a fim de avaliar o conteúdo de gordura nos mesmos.

3.2.1 Índice de Lee

O índice de Lee é bastante utilizado para determinar obesidade em ratos. Este índice consiste em dividir a raiz cúbica do peso corporal do animal em mg pelo comprimento naso-anal em mm. Sendo realizado no grupo controle e no experimental, quando se encontra diferença estatística com $P < 0.05$ entre os grupos, o experimental é considerado obeso em relação ao seu controle (Bernardis et al 1968). Para que seja corretamente realizado os animais devem estar anestesiados profundamente durante a medição naso-anal. O índice de Lee foi realizado nos grupos controle e hiperlipídico após 40, 60 e 120 dias de alimentação.

3.2.2 Peso Relativo dos Tecidos

Após o sacrifício dos animais por concussão cerebral o tecido hepático, tecidos adiposos: marrom (TAM), retroperitoneal (TARP), corpo adiposo (CA) e os músculos, gastrocnêmio e sóleo, foram retirados e pesados. Deste modo pôde-se calcular o peso relativo dos tecidos (peso do tecido dividido pelo peso total do animal) e averiguar se havia diferença entre os grupos. O peso relativo dos tecidos foi realizado nos grupos controle e hiperlipídico sacrificados após 40, 60 e 120 dias de alimentação.

3.2.3 Extração de Lipídios

Nestes mesmos tecidos, acrescentando a carcaça, foram realizadas as extrações de lipídios. Para isso foi necessário homogeneizar a carcaça e depois dissolver este homogenato ou 1g dos outros tecidos em KOH e álcool absoluto. Após este procedimento a extração foi realizada com ácido sulfúrico e éter de petróleo (Stansbie et al 1976). O conteúdo de gordura foi avaliado por gravimetria com utilização da balança Scient AS 210 com precisão de 0,0001g. Este procedimento foi realizado nos grupos controle e hiperlipídico sacrificados após 40, 60 e 120 dias de alimentação.

3.3 Eficácia da Ração em Tornar os Animais Intolerantes à Glicose

3.3.1 Teste Oral de Tolerância à Glicose (OGTT)

Para determinar em que momento os animais se tornam intolerantes à glicose, ratas *wistar* foram mantidas por 120 dias consumindo ração hiperlipídica e outro grupo ração comercial. Foram realizados testes de tolerância à glicose no início e após 40, 60 e 120 dias de consumo das rações. Os animais permaneceram em jejum *overnight* antes de receber a glicose via gavagem. Foi ministrado 2g/kg de peso corporal de uma solução a 10%, e as coletas de

sangue foram realizadas na veia caudal antes e 30, 60, 90 e 120 minutos depois de ministrada a gavagem (Ishida et al 1996). Deste modo foi possível determinar a curva glicêmica destes animais em diferentes períodos, permitindo observar o momento em que estes animais iniciam o desenvolvimento do processo de intolerância à glicose, em relação ao controle. A glicemia foi determinada com auxílio do glicosímetro (marca Boehringer Mannheim - Reflolux®S) utilizando fitas de medição (marca Boehringer Mannheim - Haemo Glucotest® - 20 a 800 R/GLUCOSE). O cálculo da área sob a curva foi realizado conforme Matthews et al (1990).

3.4 Dosagens realizadas após 60 dias de alimentação

3.4.1 *Extração de Glicogênio Muscular e Hepático*

Os conteúdos de glicogênio hepático e muscular foram determinados pelo método Hassaid e Abrahams (1957). Os tecidos, que foram retirados e congelados em nitrogênio líquido o mais rápido possível após a decapitação dos animais, foram digeridos durante 30 minutos para a extração de glicogênio em solução KOH 5,5M em banho fervente. A extração final foi feita em duas etapas através da precipitação com etanol 70% em banho fervente. O glicogênio foi então determinado utilizando solução de antrona 1M em ácido sulfúrico (que hidrolisa o glicogênio à glicose). A antrona reage com a glicose produzida pela quebra do glicogênio, dando cor verde. O produto da reação é determinado a 540 nm de absorbância (Spectrophotometer Dr. Bruno Lange CADAS 100).

3.4.2 *Dosagens Plasmáticas*

3.4.2.1 *Colesterol Total, HDL-c e Triacilglicerol Circulante*

Após 4 horas de jejum, os animais foram sacrificados por decapitação e o sangue coletado foi centrifugado a 2000 rpm. As análises de colesterolemia, trigliceridemia, glicemia e HDL plasmático foram realizadas no soro no dia do sacrifício.

O colesterol foi determinado com utilização do kit CELM (Cia. Equipadora de Laboratórios Modernos – Barueri-SP), segundo Kaplan e Pesce (1989). Sua concentração foi inferida pela concentração de quinonimina formada, medida a 505 nm de absorbância (Spectrophotometer Dr. Bruno Lange CADAS 100).

O HDL-colesterol foi dosado com kit CELM (Cia. Equipadora de Laboratórios Modernos – Barueri-SP), segundo Finley e colaboradores (1978) fundamentado no fato de que as lipoproteínas LDL e VLDL são precipitadas seletivamente pelo sulfato de dextran

(PM=500.000) na presença de íons de magnésio. No sobrenadante, separado por centrifugação, permanecem HDL e a sua determinação foi feita pelo colesterol ligado as mesmas, empregando o sistema enzimático/colorimétrico COD/POD (Spectrophotometer Dr. Bruno Lange CADAS 100).

A concentração de triacilglicerol circulante foi determinada segundo Kaplan e Pesce (1989) com a utilização do kit CELM (Cia. Equipadora de Laboratórios Modernos – Barueri-SP). O método também foi enzimático-colorimétrico pela concentração de 4-p-benzoquinonamonoiminofenazona, após ação de lipoproteína lipase sob os triacilgliceróis, da glicerol quinase sob o glicerol e da glicerol fosfato oxidase sob glicerolfosfato, formando então H₂O₂ e, sob ação da peroxidase, 4-p-benzoquinonamonoiminofenazona, medida a 505 nm de absorbância (Spectrophotometer Dr. Bruno Lange CADAS 100).

3.4.2.2 Glicose, Insulina e Índice G/I

A dosagem de insulina foi realizada através de radioimunissaiio com kits laboratoriais da marca Amersham Buckinghamshire, England, (Reeves 1983) no soro que foi centrifugado a 2000 rpm a -10°C. A glicemia também foi dosada neste mesmo soro com kit laboratorial Bioclin (Quibasa Química Básica Ltda., Belo Horizonte/MG) que segue o método da ortotoluidina, na qual o grupamento aldeídico da glicose condensa com a ortotoluidina em ácido acético glacial, formando uma mistura em equilíbrio da glicosilamina e a correspondente base de Schiff, e a intensidade de cor do produto é proporcional à concentração de glicose (Webster et al 1971). O índice glicose/insulina (G/I) foi determinado, pois, segundo alguns autores seria um bom indicador da sensibilidade à insulina (Caro 1991; Legro et al 1998).

3.4.2.3 Albumina

A albumina sérica foi dosada no soro segundo kit da marca Bioclin (Quibasa Química Básica Ltda., Belo Horizonte/MG) a fim de verificar se a ração hiperlipídica estava suprimindo as necessidades de nutrientes ou se havia qualquer indício de desnutrição nos animais que consumiram desta ração. A albuminemia foi determinada conforme o método verde de bromocresol (Carter et al 1975; Batsakis et al 1976), o qual forma um complexo corado com a albumina, cuja leitura é a 630 nm de absorbância (Spectrophotometer Dr. Bruno Lange CADAS 100).

3.5 Análise Estatística

Para análise estatística foram utilizados dois métodos escolhidos de acordo com as características amostrais a serem analisadas: *test t de student* e análise de variância (ANOVA) bifatorial com teste a posteriori (post-hoc LSD-planned comparison) para verificar a significância das diferenças. Todas as análises estatísticas foram efetuadas com o software STATISTICA for Windows versão 5.0 (StatísticaStatSoft, Inc. – 1995. Computer program manual. Tulsa, OK: StatSoft, Inc., 2325 East 13th Street, Tulsa, OK 74104). O nível de significância foi determinado em $P \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Consumo da Ração

A Tabela 2 apresenta os dados (média e desvio padrão) do consumo de ração e dos macronutrientes em gramas e em calorias dos dois grupos. A diferença estatística foi encontrada após aplicação do teste *t* de *student* para amostras independentes.

Tabela 2: Valores do consumo dos macronutrientes (média e desvio padrão) durante 40 dias (em gramas e kcal) dos animais dos dois grupos.

	Ração controle (n=5)		Ração hiperlipídica (n=5)	
	gramas	valor calórico (kcal)	gramas	valor calórico (kcal)
Consumo diário	21,30 $\pm$ 3,061	74,42 $\pm$ 10,684	13,2 $\pm$ 2,054*	63,00 $\pm$ 9,778#
Carboidratos e fibras	11,76 $\pm$ 1,688	47,04 $\pm$ 6,754	6,96 $\pm$ 1,080*	27,83 $\pm$ 4,319#
Proteínas	4,84 $\pm$ 0,695	19,38 $\pm$ 2,782	2,70 $\pm$ 0,418*	10,78 $\pm$ 1,673#
Lipídios	0,89 $\pm$ 0,128	8,00 $\pm$ 1,149	2,71 $\pm$ 0,421*	24,39 $\pm$ 3,785#

* $P < 0,05$ para valores em grama entre ração controle e hiperlipídica e # $P < 0,05$ para valores em kcal entre ração controle e hiperlipídica.

4.2 Eficácia da Ração em Tornar os Animais Obesos

4.2.1 Peso

A Figura 2 apresenta os dados (média e erro padrão) do ganho de peso (em grama) dos animais nos dois grupos durante 40, 60 e 120 dias de alimentação. Não foram encontradas diferenças significativas entre e intra grupos após análise de variância (ANOVA) bifatorial com teste a posteriori (post-hoc LSD-planned comparison).

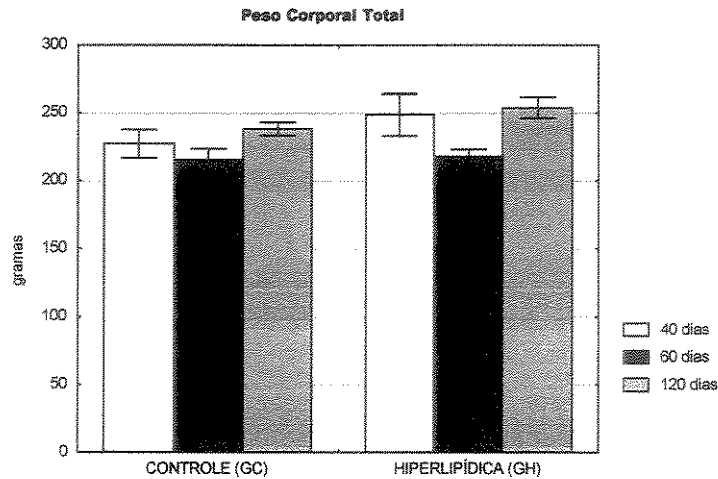


Figura 2: Média e erro padrão do ganho de peso dos animais em gramas dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n=6 em GC e n=7 em GH) e 120 dias (n=6 em GC e n=7 em GH) de alimentação.

4.2.2 Índice de Lee

A Figura 3 apresenta os dados (média e erro padrão) do índice de Lee dos animais nos dois grupos durante 40, 60 e 120 dias de alimentação. As diferenças estatísticas foram encontradas após análise de variância (ANOVA) bifatorial com teste a posteriori (post-hoc LSD-planned comparison).

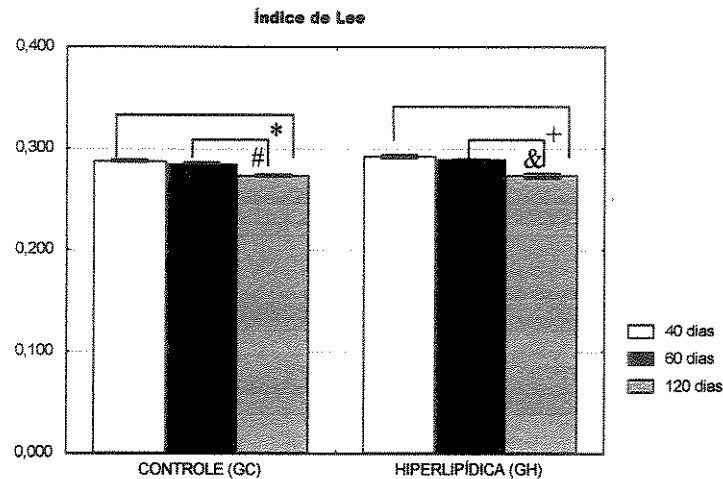


Figura 3: Média e erro padrão do valor do índice de Lee dos animais dos dois grupos após 40 (n=6 em GC e n=7 em GH), 60 (n=6 em GC e n=7 em GH) e 120 dias (n=6 em GC e n=7 em GH) de alimentação. * $P<0,05$ para GC entre 40 e 120 dias, # $P<0,05$ para GC entre 60 e 120 dias, + $P<0,05$ para GH entre 40 e 120 dias e & $P<0,05$ para GH entre 60 e 120 dias.

4.2.3 Peso Relativo dos Tecidos

As Figuras 4 a 7 apresentam o peso relativo do tecido (grama de tecido/grama de peso corporal) hepático, do tecido adiposo marrom (TAM), do tecido adiposo retroperitoneal (TARP) e do corpo adiposo (CA), respectivamente, dos dois grupos. As diferenças estatísticas foram encontradas após análise de variância (ANOVA) bifatorial com teste a posteriori (post-hoc LSD-planned).

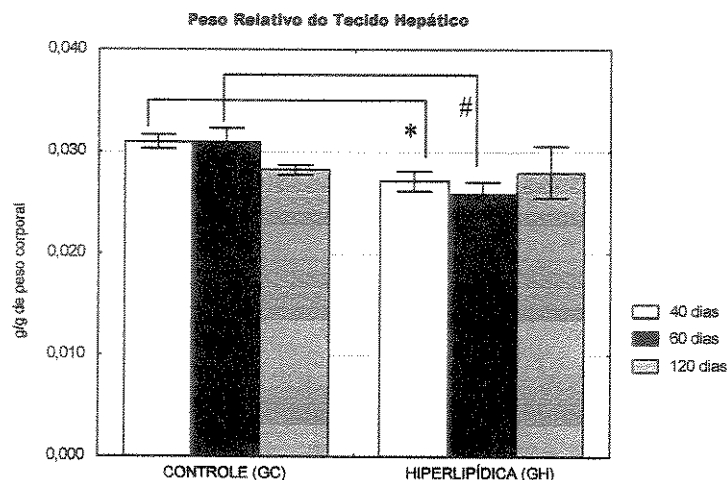


Figura 4: Média e erro padrão do peso relativo do tecido hepático dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação. * $P < 0,05$ entre o dois grupos após 40 dias de alimentação, # $P < 0,05$ entre o dois grupos após 60 dias de alimentação.

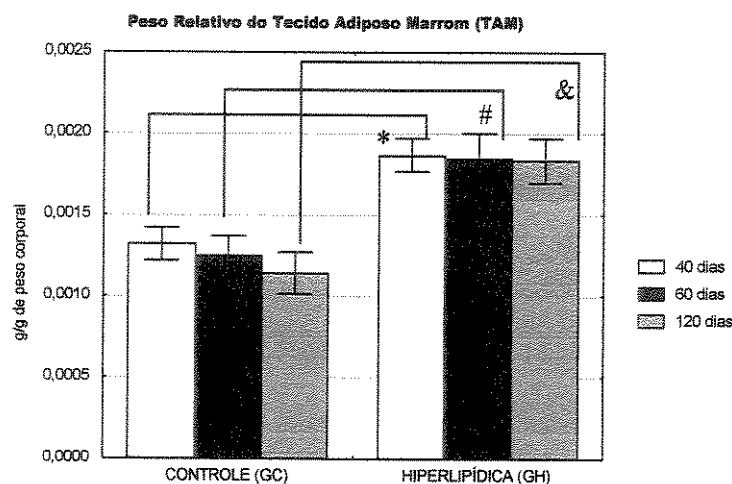


Figura 5: Média e erro padrão do peso relativo do tecido adiposo marrom dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação. * $P < 0,05$ entre o dois grupos após 40 dias de alimentação, # $P < 0,05$ entre o dois grupos após 60 dias de alimentação e & $P < 0,05$ entre o dois grupos após 120 dias de alimentação.

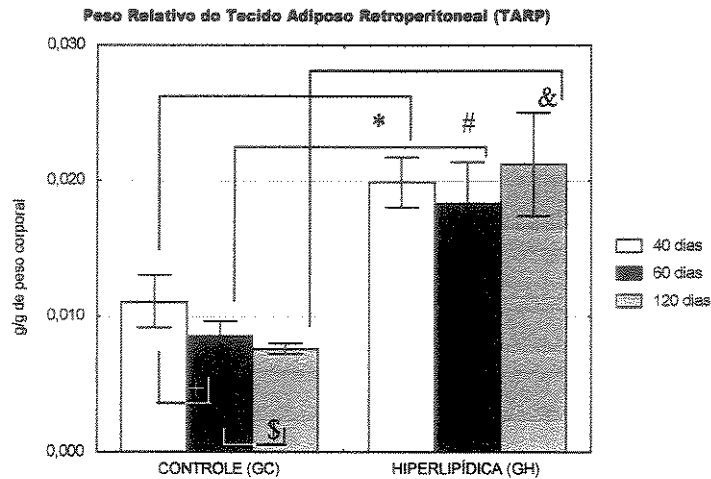


Figura 6: Média e erro padrão do peso relativo do tecido adiposo retroperitoneal (TARP) dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação. * $P<0,05$ entre o dois grupos após 40 dias de alimentação, # $P<0,05$ entre o dois grupos após 60 dias de alimentação, & $P<0,05$ entre o dois grupos após 120 dias de alimentação, + $P<0,05$ entre GC entre 40 e 60 dias e \$ $P<0,05$ para GC entre 60 e 120 dias.

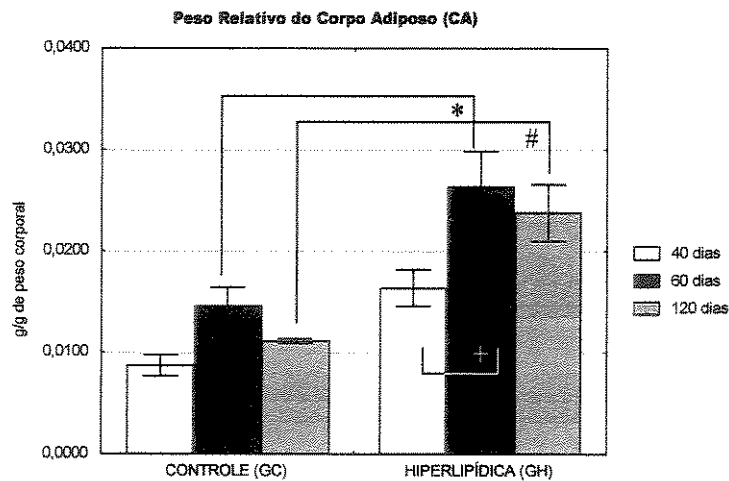


Figura 7: Média e erro padrão do peso relativo do corpo adiposo (CA) dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação. * $P<0,05$ entre o dois grupos após 60 dias de alimentação, # $P<0,05$ entre o dois grupos após 120 dias de alimentação, + $P<0,05$ para GH entre 40 e 60 dias.

Não foram encontradas diferenças significativas em nenhum momento, entre e intra grupos, no peso relativo dos tecidos musculares gastrocnêmio e sóleo.

4.2.4 Conteúdo de Gordura

As Figuras 8 a 14 apresentam o conteúdo de lipídio (mg de lipídio/grama de tecido) na carcaça, no tecido adiposo marrom (TAM), no tecido adiposo retroperitoneal (TARP), no corpo adiposo (CA), no tecido hepático, no tecido muscular gastrocnêmio e no sóleo, respectivamente, dos dois grupos. As diferenças estatísticas foram encontradas após análise de variância (ANOVA) bifatorial com teste a posteriori (post-hoc LSD-planned comparison).

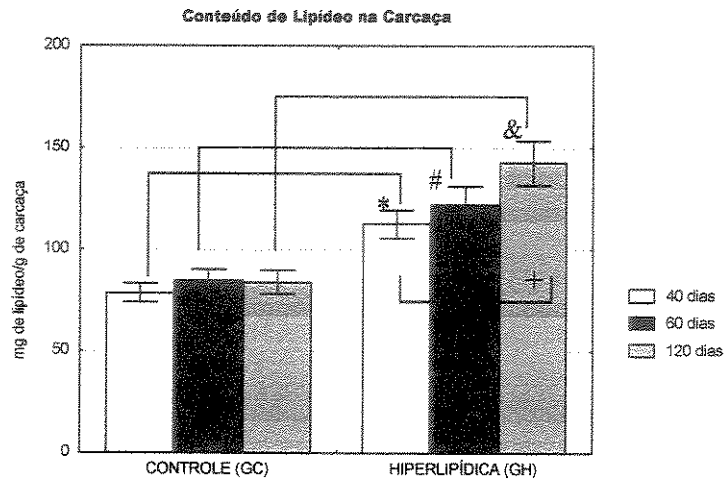


Figura 8: Média e erro padrão do conteúdo de lipídio na carcaça dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação. * $P<0,05$ entre o dois grupos após 40 dias de alimentação, # $P<0,05$ entre o dois grupos após 60 dias de alimentação, & $P<0,05$ entre o dois grupos após 120 dias de alimentação, + $P<0,05$ para GH entre 40 e 120 dias.

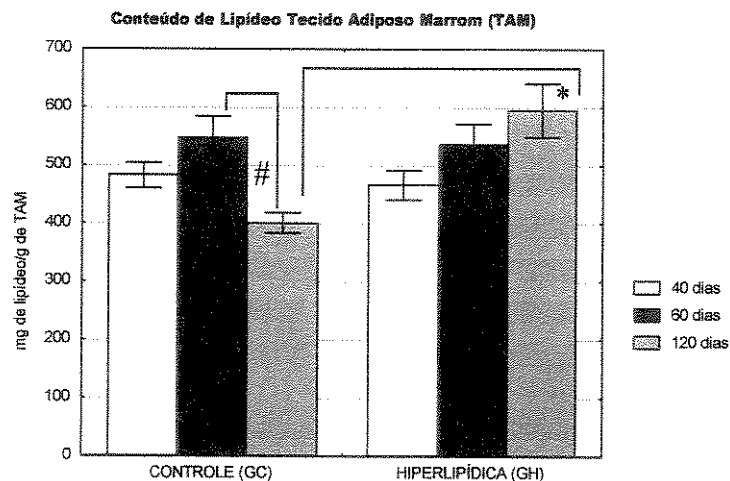


Figura 9: Média e erro padrão do conteúdo de lipídio no tecido adiposo marrom (TAM) dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação. * $P<0,05$ entre o dois grupos após 120 dias de alimentação, # $P<0,05$ para GC entre 60 e 120 dias.

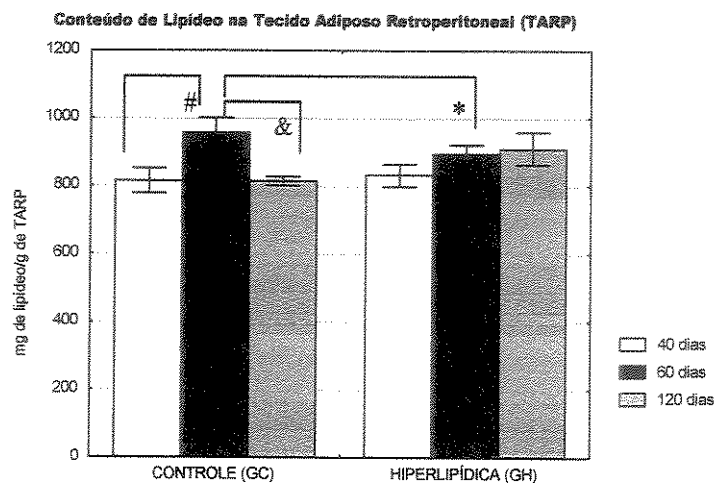


Figura 10: Média e erro padrão do conteúdo de lipídio no tecido adiposo retroperitoneal (TARP) dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação. * $P<0,05$ entre o dois grupos após 60 dias de alimentação, # $P<0,05$ para GC entre 40 e 60 dias e & $P<0,05$ para GC entre 60 e 120 dias.

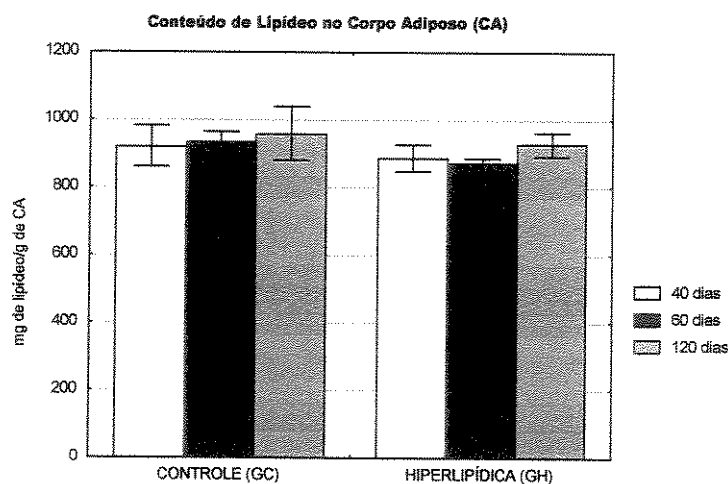


Figura 11: Média e erro padrão do conteúdo de lipídio no corpo adiposo (CA) dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação.

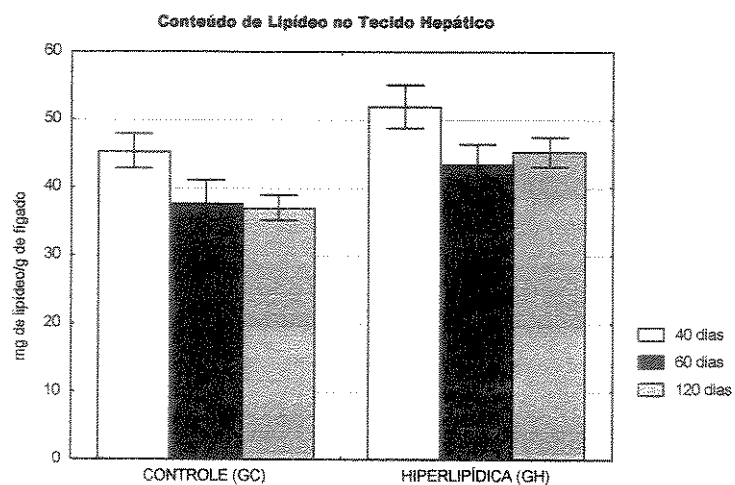


Figura 12: Média e erro padrão do conteúdo de lipídio no tecido hepático dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação.

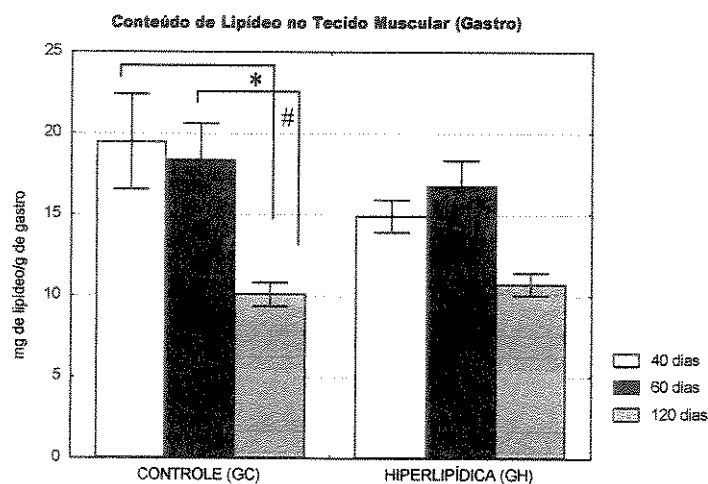


Figura 13: Média e erro padrão do conteúdo de lipídio no tecido muscular gastrocnêmio dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação.

* $P < 0,05$ para GC entre 40 e 120 dias e # $P < 0,05$ para GC entre 60 e 120 dias.

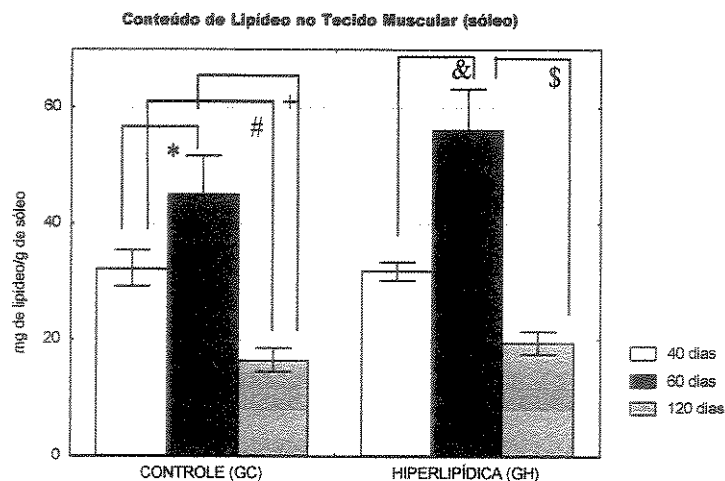


Figura 14: Média e erro padrão do conteúdo de lipídio no tecido muscular sóleo dos animais dos dois grupos após 40 (n=10 em cada grupo), 60 (n= 8 em cada grupo) e 120 dias (n=6 em cada grupo) de alimentação. * $P<0,05$ para GC entre 40 e 60 dias, # $P<0,05$ para GC entre 40 e 120 dias, + $P<0,05$ para GC entre 60 e 120 dias, & $P<0,05$ para GH entre 40 e 60 dias, \$ $P<0,05$ para GH entre 60 e 120 dias.

4.3 Eficácia da Ração em Tornar os Animais Intolerantes à Glicose

4.3.1 Teste Oral de Tolerância à Glicose (OGTT)

As Tabelas e Figuras abaixo apresentam os dados da curva glicêmica dos dois grupos no início, após 40, 60 e 120 dias de alimentação. As diferenças estatísticas estão demarcadas nas tabelas e foram encontradas após análise de variância (ANOVA) bifatorial com teste a posteriori (post-hoc LSD-planned comparison).

Tabela 3: Valores da glicemia (mg/dL) no início e durante OGTT inicial dos dois grupos (média $\pm$ desvio padrão). Valores correspondentes a Figura 15.

Coleta (h:min)	Inicial	00:30 (30min)	01:00 (60min)	01:30 (90min)	02:00 (120min)	Área
Controle (GC)	67,16 $\pm$ 5,193	139,5 $\pm$ 24,664	96,33 $\pm$ 18,694	81,00 $\pm$ 13,145	72,00 $\pm$ 8,173	11592,50 $\pm$ 1259,84
Hiperlipídica (GH)	64,29 $\pm$ 7,825	151,43 $\pm$ 40,554	87,43 $\pm$ 20,967	78,71 $\pm$ 10,594	66,71 $\pm$ 6,047	11492,14 $\pm$ 1751,61

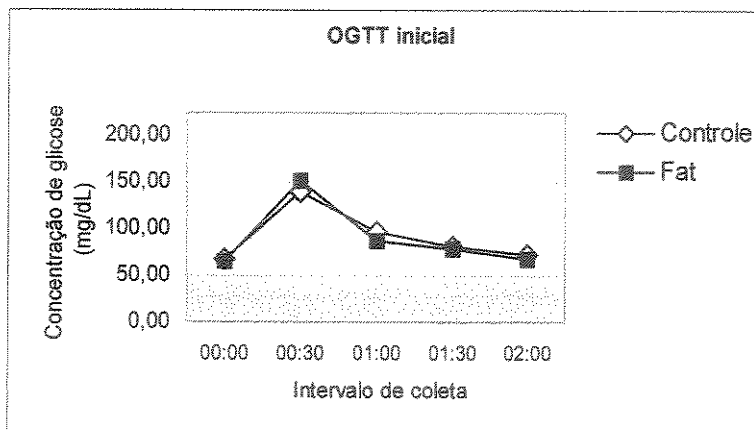


Figura 15: Curva glicêmica (mg/dL) inicial dos animais dos dois grupos (grupo controle n=6 e grupo hiperlipídica n=7).

Tabela 4: Valores da glicemia (mg/dL) no início e durante OGTT após 40 dias de alimentação dos dois grupos (média $\pm$ desvio padrão). Valores correspondentes a Figura 16.

Coleta (h:min)	Inicial	00:30 (30min)	01:00 (60min)	01:30 (90min)	02:00 (120min)	Área
Controle (GC)	71,33 $\pm$ 4,633	172,33 $\pm$ 22,722	78,33 $\pm$ 6,861	74,17 $\pm$ 7,468	81,00 $\pm$ 8,854	12030,00 $\pm$ 814,97
Hiperlipídica (GH)	65,57 $\pm$ 5,563	137,00 $\pm$ 20,207	103,00 $\pm$ 14,213	88,86 $\pm$ 11,291	84,57 $\pm$ 12,830	12117,86 $\pm$ 1191,64*

* $P < 0,05$ para GH 40 dias em relação a inicial.

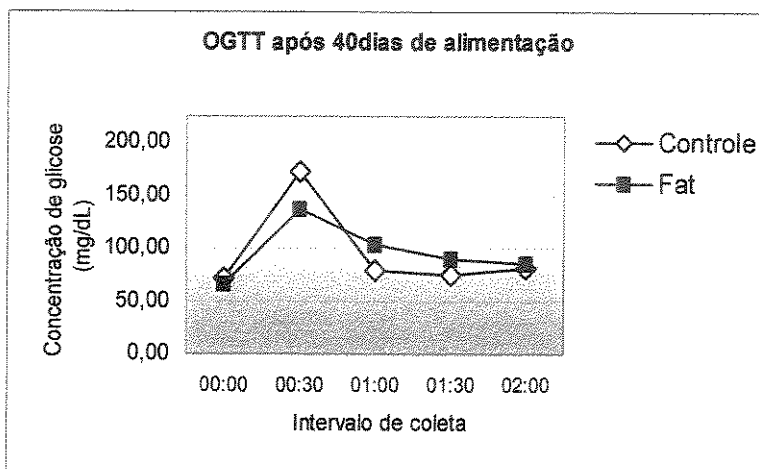


Figura 16: Curva glicêmica (mg/dL) dos dois grupos após 40 dias de alimentação (grupo controle n=6 e grupo hiperlipídica n=7).

Tabela 5: Valores da glicemia (mg/dL) no início e durante OGTT após 60 dias de alimentação dos dois grupos (média $\pm$ desvio padrão.) Valores correspondentes a Figura 17.

Coleta (h:min)	Inicial	00:30 (30min)	01:00 (60min)	01:30 (90min)	02:00 (120min)	Área
Controle (GC)	64,50 $\pm$ 8,550	182,33 $\pm$ 21,323	87,33 $\pm$ 10,652	80,00 $\pm$ 8,764	75,67 $\pm$ 10,558	12592,50 $\pm$ 704,76 #
Hiperlipídica (GH)	59,71 $\pm$ 4,751	163,29 $\pm$ 39,063	111,86 $\pm$ 10,777	91,86 $\pm$ 8,415	88,00 $\pm$ 6,807	13225,71 $\pm$ 997,80*&

* $P < 0,05$ entre os dois grupos após 60 dias, # $P < 0,05$ para GC 60 dias em relação a inicial e 40 dias e & $P < 0,05$ para GH 60 dias em relação a inicial e 40 dias.

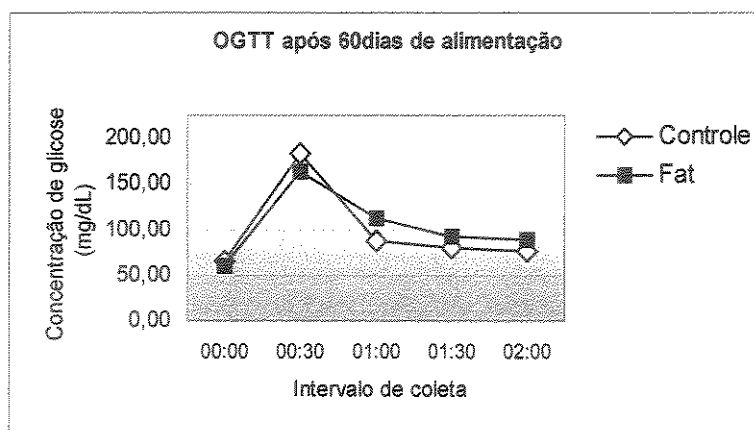


Figura 17: Curva glicêmica (mg/dL) dos dois grupos após 60 dias de alimentação (grupo controle n=6 e grupo hiperlipídica n=7).

Tabela 6: Valores da glicemia (mg/dL) no início e durante OGTT após 120 dias de alimentação dos dois grupos (média $\pm$ desvio padrão). Valores correspondentes a Figura 18.

Coleta (h:min)	Inicial	00:30 (30min)	01:00 (60min)	01:30 (90min)	02:00 (120min)	Área
Controle (GC)	57,00 $\pm$ 1,897	144,33 $\pm$ 20,363	82,50 $\pm$ 8,758	81,00 $\pm$ 15,284	76,00 $\pm$ 7,510	11230,00 $\pm$ 783,78*
Hiperlipídica (GH)	55,43 $\pm$ 3,409	133,71 $\pm$ 23,880	109,43 $\pm$ 10,876	84,71 $\pm$ 8,883	84,29 $\pm$ 7,296	11931,43 $\pm$ 860,33#&

$P < 0,05$ entre os dois grupos após 120 dias, * $P < 0,05$ para GC 120 dias em relação a 40 e 60 dias, & $P < 0,05$ para GH 120 dias em relação a 60 dias.

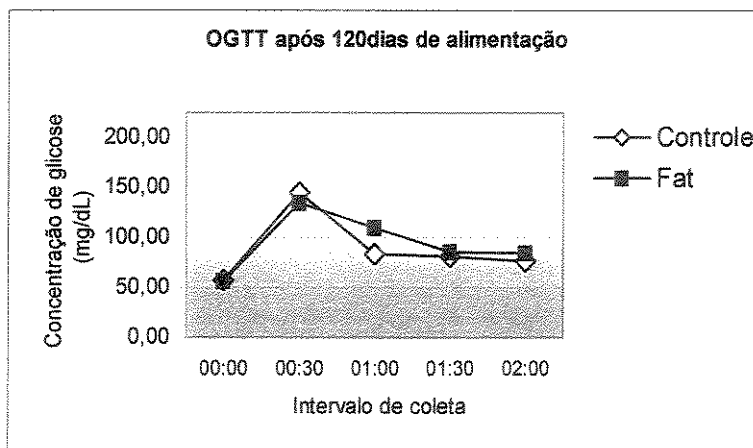


Figura 18: Curva glicêmica (mg/dL) dos dois grupos após 120 dias de alimentação (grupo controle n=6 e grupo hiperlipídica n=7).

4.4 Dosagens realizadas após 60 dias de alimentação

4.4.1 Extração de Glicogênio Muscular e Hepático

A Figura 19 apresenta o conteúdo de glicogênio (mg/grama de tecido) no fígado e no tecido muscular dos dois grupos após 60 dias de alimentação. Não foram encontradas diferenças significativas entre GC (n=6 no fígado e n=10 no tecido muscular) e GH (n=7 no fígado e n=10 no tecido muscular) após aplicação do teste *t* de *student* para amostras independentes.

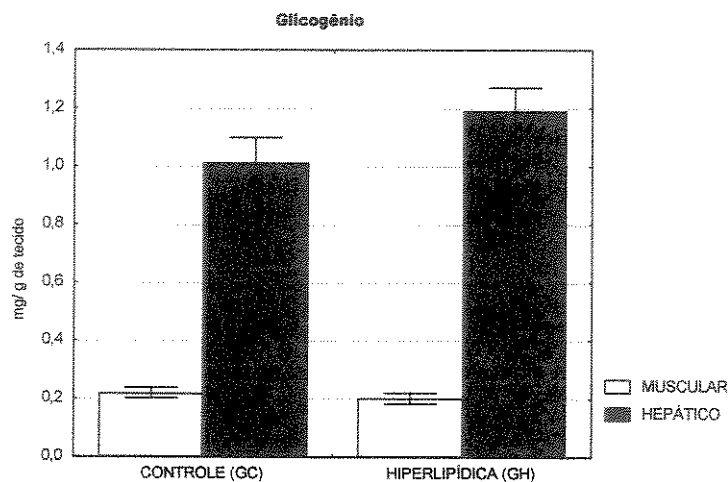


Figura 19: Média e erro padrão do conteúdo de glicogênio hepático e muscular dos animais dos dois grupos após 60 dias de alimentação.

4.4.2 Dosagens Plasmáticas

4.4.2.1 Colesterol Total, HDL-c e Triacilglicerol Circulante

A Figura 20 apresenta as concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL e triacilglicerol (TG) circulante (mg/dL) dos dois grupos após 60 dias de alimentação. Não foram encontradas diferenças significativas entre GC (n=10 para colesterol e TG e n=8 para HDL) e GH (n=10 para colesterol e HDL e n=9 para TG) após aplicação do teste *t* de *student* para amostras independentes.

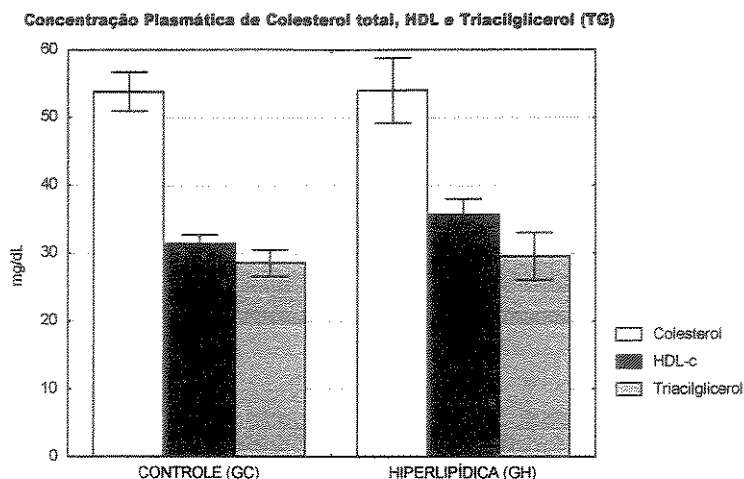


Figura 20: Média e erro padrão das concentrações plasmáticas de colesterol, HDL-c e TG dos animais dos dois grupos após 60 dias de alimentação.

4.4.2.2 Glicose, Insulina e Índice G/I

As Figuras 21 apresenta as concentrações plasmáticas de glicose (mg/dL) (Figura 21a), insulina (uUI/mL) (Figura 21b) e o índice glicose/insulina (G/I) (Figura 21c) dos dois grupos após 60 dias de alimentação. As diferenças significativas entre GC (n=8) e GH (n=9) foram encontradas após aplicação do teste *t* de student para amostras independentes.

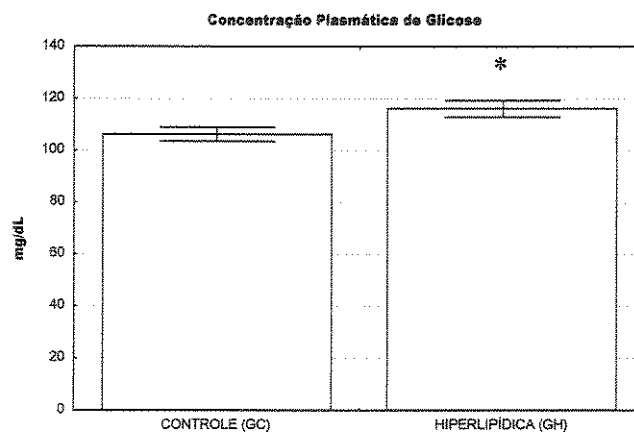


Figura 21a: Média e erro padrão das concentrações plasmáticas de glicose (mg/dL) dos animais dos dois grupos após 60 dias de alimentação. * $P < 0,05$ na glicemia entre os dois grupos após 60 dias de alimentação.

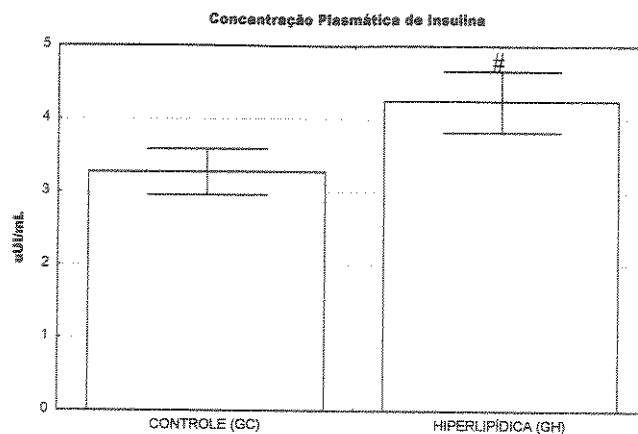


Figura 21b: Média e erro padrão das concentrações plasmáticas de insulina (uUI/mL) dos animais dos dois grupos após 60 dias de alimentação. # $P < 0,05$ na insulinemia entre os dois grupos após 60 dias de alimentação.

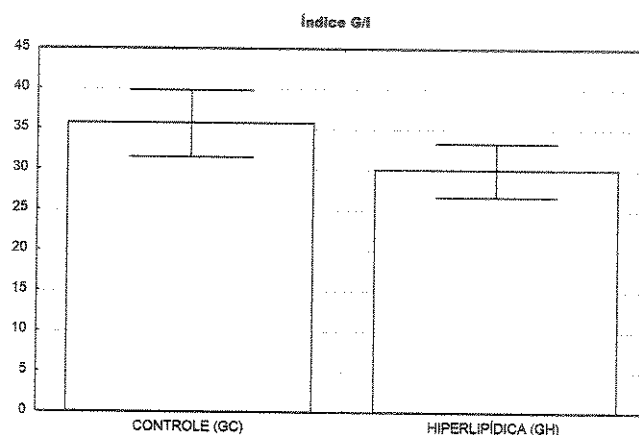


Figura 21c: Média e erro padrão do índice G/I (glicose/insulina) dos animais dos dois grupos após 60 dias de alimentação.

4.4.2.3 Albumina

A Figura 22 apresenta as concentrações plasmáticas de albumina (mg/dL) dos dois grupos após 60 dias de alimentação. As diferenças significativas entre, o grupo controle (n=10) e o grupo hiperlipídica, (n=10) foram encontradas após aplicação do teste *t* de *student* para amostras independentes.

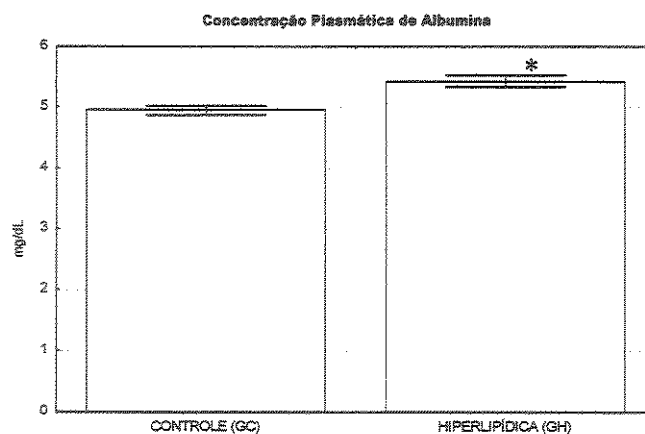


Figura 22: Média e erro padrão das concentrações plasmáticas de albumina (mg/dL) dos animais dos dois grupos após 60 dias de alimentação. * $P < 0,05$ entre os dois grupos após 60 dias de alimentação.

5. DISCUSSÃO

Hábitos da cultura humana moderna tais como alimentação inadequada (Keys et al 1981; WHO 1998; Seidell 1999; Martinez 2000) e sedentarismo (Blair et al 1996; Dengel et al 1998; Seidell 1999; Martinez 2000) atingem também países em desenvolvimento como o Brasil, onde a denominada transição nos padrões nutricionais (ocidentalização destes padrões), com decorrente redução da desnutrição e aumento da obesidade, considerada uma epidemia mundial (WHO 1998; Popkin e Doak 1998), já podem ser identificados (Monteiro et al 1995a; Francischi et al 2000 e 2001a). Isso se torna um problema de saúde pública uma vez que a obesidade é um dos principais fatores de risco para inúmeras doenças prevalentes na sociedade moderna (Jung 1997), incluindo dislipidemia e diabetes mellitus (ADA 1997).

De acordo com alguns autores as causas do aumento significativo da obesidade nos últimos 20 anos são predominantemente ambientais, com componente genético contribuindo de maneira reduzida (Hill e Petters 1998; Jebb 1999). Deste modo, a vida sedentária e o aumento da ingestão de gordura na alimentação, tem grande importância no crescente número de casos de obesidade no mundo (WHO 1990, 1995 e 1998). Sendo assim, o presente estudo desenvolveu uma ração hiperlipídica baseado nos dados de ingestão alimentar de mulheres obesas brasileiras estudadas em nosso laboratório, a fim de promover a obesidade em ratas saudáveis com conseqüente intolerância à glicose.

De acordo com os resultados obtidos, foi possível notar acúmulo de gordura corporal no grupo experimental em relação ao controle através da medida do peso dos tecidos adiposos relativo ao peso corporal e também da extração de lipídio de alguns tecidos, embora o consumo diário médio de ração no grupo experimental tenha sido significativamente inferior tanto em gramas quanto no total calórico (Tabela 2 e Pereira et al 1999c). Anteriormente, Francischi e colaboradores (2001b) também demonstraram acúmulo de adiposidade em ratas alimentadas com esta ração hiperlipídica, porém com frequência alimentar distinta. No entanto, nem a medida de peso corporal (Figura 2), nem o índice de Lee (Figura 3) foram sensíveis o bastante para demonstrar este aumento significativo na adiposidade do grupo experimental. De acordo com alguns dados da literatura era de se esperar que esta diferença não ocorresse, visto que este índice leva em consideração apenas o peso corporal total do animal sem distinguir massa magra de massa adiposa. Nossos resultados estão de acordo com os dados de Stephens (1980) que

realizou estudo com três grupos de ratos: obeso, normal, e sub-nutrido. Apesar de haver diferença significativa no percentual de gordura entre os grupos, o índice de Lee não apresentou diferença e não foi encontrada correlação entre o índice e o percentual de gordura em nenhum grupo. É sabido que o peso corporal não é um bom indicativo da composição corporal, pois não fornece informação fidedigna acerca da composição relativa ou da qualidade do peso corporal do indivíduo (McArdle et al 1992). Avaliando-se apenas o peso ou o índice de Lee, pode-se falsamente concluir que não houve diferença no armazenamento da energia consumida quando comparados os dois grupos. No entanto, os dados quantitativos de tecido adiposo demonstram aumento dos estoques de gordura no grupo experimental comparado com o controle mesmo quando a ração foi consumida por apenas 40 dias. Neste caso o peso relativo do tecido adiposo marrom (Figura 5), do tecido adiposo retroperitoneal (Figura 6) e o conteúdo de lipídio na carcaça (Figura 8) foram significativamente superiores no grupo experimental. Quando a alimentação foi prolongada por mais 20 dias, o acúmulo de gordura foi ainda mais evidente, pois além do aumento encontrado aos 40 dias, também houve aumento do peso relativo do corpo adiposo (Figura 7) comparado com o controle e comparado com o próprio grupo experimental após 40 dias de alimentação. No entanto, um maior conteúdo de lipídio no tecido adiposo retroperitoneal no controle após 60 dias comparado com o grupo experimental (Figura 10) foi observado. Este acúmulo foi de aproximadamente 6,5%, enquanto o peso relativo deste mesmo tecido aumentou 113% (Figura 6) no grupo experimental após o mesmo período. Deste modo, o resultado final entre os dois grupos foi de aumento neste tecido adiposo no grupo experimental quando comparado ao controle no mesmo período, diferença esta também encontrada após 120 dias de alimentação. Estes dados estão de acordo com os resultados encontrados por Lladó e colaboradores (2002) que demonstraram redução da atividade lipolítica no tecido adiposo retroperitoneal, em ratos machos e fêmeas, após 15 dias de dieta de cafeteria. Esta redução foi consequência da alteração dos receptores adrenérgicos, com aumento dos receptores α nos machos e redução dos receptores β nas fêmeas, resultando assim, em aumento do tecido adiposo retroperitoneal. Estudo realizado por DiGirolamo e colaboradores (1998) demonstrou que este tecido adiposo é aumentado principalmente por hiperplasia e, segundo os autores, isto deve ao fato deste tecido ser modestamente vascularizado e innervado. Alguns estudos demonstram que quanto maior o fluido sanguíneo que atinge o tecido adiposo, maior a resposta deste tecido a

lipólise devido a maior quantidade de substâncias lipolíticas (como glucagon e catecolaminas), que podem sensibilizar este tecido (Bartness e Bamshad 1998). Além disto, a direta inervação do tecido adiposo branco pelo sistema nervoso simpático tem importante papel regulatório no crescimento destes tecidos via modulação de processos metabólicos como a lipólise e o aumento da permeabilidade capilar. Esta alteração na permeabilidade capilar pode resultar em menor mobilização lipídica, uma vez que para a albumina seguir para o espaço intersticial e transportar os ácidos graxos liberados na lipólise, existe a necessidade de aumento da permeabilidade dos capilares. Quando isto não ocorre, um aumento das concentrações de ácidos graxos no interstício será a consequência, que por fim, inibirá a lipólise (Newsholme e Leech 1988). Sendo assim, quando os tecidos adiposos têm sua inervação retirada, o estímulo lipolítico é reduzido e a capacidade proliferativa do mesmo aumentada, devido ao menor estímulo lipolítico via catecolaminas (Bartness e Youngstrom 1997) e também a redução do fluido sanguíneo decorrente desta deservação (Cantu e Goodman 1967).

Ao final de 120 dias o peso relativo do corpo adiposo ainda se manteve estatisticamente superior no grupo experimental comparado com o controle. O conteúdo de lipídio no tecido adiposo marrom aumentou significativamente em relação ao controle também após 120 dias (Figura 9), sendo que neste mesmo período o acúmulo de gordura na carcaça foi maior do que o próprio grupo experimental após 40 dias, mostrando que o acúmulo de gordura corporal ainda não havia se estabilizado até este momento. Nos experimentos realizados por Barnard e colaboradores (1998) foi demonstrado que mesmo após 6 meses de dieta hiperlipídica ainda houve aumento no conteúdo de tecido adiposo. Diferentemente do tecido adiposo retroperitoneal, o aumento do corpo adiposo na fase adulta em que as ratas foram estudadas em nosso experimento, ocorre com contribuição semelhante de hipertrofia e hiperplasia (DiGirolamo et al 1998). No entanto, as alterações encontradas no conteúdo de gordura na carcaça, provavelmente, representam maior alteração hiperplásica visto que a maior contribuição de gordura na carcaça é proveniente de tecido adiposo subcutâneo. Este tecido, por sua vez, é o tecido adiposo que possui menor inervação e menor vascularização, resultando em menor mobilização dos ácidos graxos e menor sensibilidade à substâncias lipolíticas, conseqüentemente tem maior capacidade proliferativa (DiGirolamo et al 1998; Bartness e Bamshad 1998).

Um ponto importante a ser discutido quanto aos depósitos adiposos é o maior conteúdo significativo de gordura, especificamente do tecido adiposo marrom, encontrado somente após 120 dias de alimentação hiperlipídica, demonstrando mais uma vez que o acúmulo de adiposidade ainda não havia se estabilizado como alguns autores propõem (Melby et al 1998; WHO 1998). Este tecido é mais vascularizado e tem maior densidade mitocondrial do que o tecido adiposo branco, e possui como principal função a produção de calor (Greenwood e Johnson 1977). Apesar de classicamente as alterações histoquímicas e bioquímicas do tecido adiposo marrom estarem mais ligadas ao estresse térmico do que às variações alimentares (Greenwood e Johnson 1977), dados mais recentes demonstram o acúmulo de gordura neste tecido nos animais com dieta hiperlipídica (Yoshioka et al 1992; Matsuo et al 1994; Lladó et al 1997). A característica normal deste tecido tanto em humanos quanto em ratos resulta na sua redução com o curso da maturação (Weiss e Greep 1977), e nossos dados estão de acordo com esta característica, visto que no grupo controle houve uma redução significativa no conteúdo de gordura deste tecido entre 60 dias e 120 dias (Figura 9). No entanto, quando a ração hiperlipídica foi consumida este efeito foi anulado e o tecido adiposo marrom continuou aumentando progressivamente seu conteúdo de gordura mesmo com desenvolvimento dos animais. Alguns estudos mostram que quando ratos são alimentados com dieta hiperlipídica rica em ácidos graxos saturados, algumas alterações na funcionalidade do tecido adiposo marrom acontecem como: redução do consumo mitocondrial de oxigênio (Yoshioka et al 1992), redução da atividade da lipoproteína lipase (Matsuo et al 1994), redução da atividade simpática (Matsuo et al 1994; Takeuchi et al 1995), redução da atividade da carnitina palmitoil transferase (Takeuchi et al 1996) e redução na atividade da piruvato desidrogenase (Holness e Sugden 1999). Devido a estas alterações, uma redução na termogênese do tecido adiposo marrom foi encontrada nos estudos descritos acima, minimizando o possível efeito termostático da saciedade, normalmente observado devido à interação no hipotálamo entre os centros reguladores da temperatura e da ingestão de alimentos (Guyton 1986). Estes dados indicam que um período de tempo mais prolongado de exposição à dieta hiperlipídica poderia resultar em acúmulo de adiposidade neste tecido, assim como mostram nossos resultados onde este acúmulo foi progressivo com o passar das semanas. De acordo com os dados recentemente encontrados por Francischi (dados não publicados), após 8 semanas de alimentação hiperlipídica, não houve diferença no conteúdo de

gordura do TAM comparado com o controle, neste caso além do menor tempo de exposição a esta alimentação os animais também tiveram uma ingestão controlada afim de parear as quantidade calóricas ingeridas pelos dois grupos. No entanto, estudo realizado por Oudart e colaboradores (1997), quando dieta rica em lipídio com maior ingestão de ácido graxo polinsaturado foi ministrada, uma maior atividade termogênica foi observada em relação aos ratos que consumiram apenas dieta hiperlipídica sem maior ingestão destes ácidos graxos demonstrando assim, que o efeito na atividade termogênica do tecido adiposo marrom depende também do tipo de ácido graxo ingerido na dieta e não apenas do maior teor de gordura na mesma. Assim, a maior incorporação de gorduras no tecido adiposo marrom no grupo experimental não pode justificar o menor consumo de ração encontrado nestes animais por uma função na termogênese e, conseqüente, inibição da fome devido ao grande consumo de ácidos graxos saturados neste grupo. Acredita-se então que a ação da colecistoquinina interagindo de forma sinérgica com a leptina, proteína circulante derivada do tecido adiposo, regulem a supressão da alimentação, tanto em curto como em longo prazo (Barrachina et al 1997; Konturek et al 1999; Emond et al 1999; Matson e Ritter 1999) nos animais que consomem ração hiperlipídica. O efeito da dieta rica em lipídio na concentração de leptina parece depender do tipo de gordura consumida (Peyron-Caso et al 2002), do tecido adiposo (Takahashi e Ide 1999) e do tempo de consumo da ração hiperlipídica, visto que animais tratados por 12 dias não tiveram suas concentrações de leptina alteradas (Chavez et al 1998), enquanto estudos realizados após 4 e 14 semanas encontraram redução nas concentrações plasmáticas de leptina (Ainslie et al 2000) e outro realizado por 20 semanas demonstrou aumento nas concentrações de leptina (Stricker-Krongrad et al 1998). Apesar de alguns trabalhos demonstrarem redução nas concentrações plasmáticas de leptina com dieta rica em gordura em ratos (Ainslie et al 2000) e humanos (Havel et al 1999), alguns estudos demonstram que esta redução ocorre quando a dieta é rica em gordura insaturada (Peyron-Caso et al 2002). No entanto, mesmo com concentrações muito baixas de leptina, a princípio insuficientes para influenciar o comportamento alimentar, quando associadas a pequenas doses de colecistoquinina, diminuem a ingestão alimentar resultante de alterações no núcleo paraventricular e não decorrentes de qualquer alteração no esvaziamento gástrico (Barrachina et al 1997). No nosso estudo as concentrações plasmáticas de leptina não foram mensuradas, mas acredita-se que esta combinação de efeitos da leptina com a colecistoquinina

possa ser a razão da redução alimentar no grupo que consumiu dieta hiperlipídica, redução semelhante à encontrada por Watarai e seus colaboradores (1988).

De acordo com a literatura (West e York 1998), é provável que a alta quantidade de lipídios na dieta tenha sido o causador deste acúmulo de adiposidade, pois mesmo tendo um consumo calórico total inferior no grupo experimental, a quantidade de calorias provenientes de lipídio foi três vezes maior neste grupo ($24,39 \pm 3,785\text{kcal}$ - Tabela 2) comparado com o controle ($8,00 \pm 1,149\text{kcal}$). Outros autores já haviam demonstrado desenvolvimento de obesidade em ratos alimentados com dieta hiperlipídica mesmo sem aumentar o total calórico ingerido comparado com controle (Jen et al 1981; Oscai et al 1983). A massa adiposa continuaria em expansão até o ponto em que a oxidação desta se iguale a sua ingestão e, então, a quantidade de gordura corporal se estabilizará em um novo patamar, mais alto que o anterior (Melby et al 1998; WHO 1998). Essa seria a hipótese mais aceita para explicar a relação entre ingestão lipídica e excesso de gordura corporal, motivo pelo qual alguns autores têm utilizado dietas hipolipídicas com total energético irrestrito para redução de gordura corporal (Austrup 1999). Além disso, ao contrário dos carboidratos e proteínas, os lipídios não possuem nenhuma via metabólica que transfira seu excesso para outro compartimento corporal (WHO 1998) e também apresentam uma auto-regulação ineficiente para estimular sua oxidação em resposta a sua ingestão (Flatt 1987 e 1995; WHO 1998). Dessa forma, é possível observar que no caso das gorduras, há um atraso na elevação da oxidação em função do consumo elevado. No entanto alguns autores acreditam que o tipo de lipídio ingerido na dieta também 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).

Apesar do evidente acúmulo de gordura encontrado desde 40 dias de alimentação hiperlipídica não foram observadas diferenças nos parâmetros plasmáticos analisados (colesterolemia, trigliceridemia e no HDL plasmático) após 60 dias de alimentação. Nossa justificativa para a ausência de alterações é que estas, no desenvolvimento da síndrome metabólica, são conseqüências de crônica hiperinsulinemia, e geralmente se manifestam após a intolerância à glicose estar instalada. No prazo estudado, não obtivemos resultados significativos do papel da intervenção dietética no perfil lipídico plasmático, mas talvez estudos mais

prolongados observem tais alterações. De acordo com estudo recente conduzido por Picard e seus colaboradores (2002) um pico pós-prandial de trigliceridemia 70% maior em ratos alimentados com dieta hiperlipídica e hiperglicídica (HLHG) foi encontrado, no entanto, a taxa de aparecimento de triacilglicerol na circulação sanguínea foi similar nos dois grupos, e, além disso, após 4hs de re-alimentação, as concentrações plasmáticas de triacilglicerol diminuíram drasticamente se assemelhando ao controle, dado semelhante ao encontrado em nosso estudo (Figura 20). Estes dados levaram os autores a acreditarem que a hipertrigliceridemia pós-prandial encontrada no grupo que se alimentou com ração HLHG por 30 dias, foi resultado de uma deficiência na remoção de triacilglicerol da circulação. Em nossos dados, não puderam ser observadas alterações quanto aos parâmetros de lipemia, o que poderia nos levar a concluir também que a principal influência da intervenção alimentar testada foi sobre os desvios metabólicos dos carboidratos e que estas não perduraram tempo suficiente para resultar em alterações significativas nos lipídios circulantes. Essa observação é muito próxima do interessante estudo de Barnard e colaboradores (1998) sobre efeitos da dieta hiperlipídica com açúcar refinado em aspectos da síndrome metabólica. Para isso, os autores compararam esta alimentação com a dieta controle (hipolipídica e rica em carboidratos complexos) em ratas fêmeas durante 2 semanas, 2 meses e 2 anos sobre o transporte muscular de glicose estimulado pela insulina, a insulinemia, pressão arterial, triacilglicerol e glicerol séricos, peso corporal e gordura corporal. Os autores demonstraram que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia ocorreu primeiramente, antes das outras manifestações da síndrome metabólica, e que a dieta, e não a obesidade, foi à primeira causa. DeFronzo e Ferrannini (1991) em sua revisão sobre os vários aspectos da resistência à insulina, mostraram que as alterações nas concentrações plasmáticas de VLDL e, posteriormente, de LDL em indivíduos obesos com resistência à ação da insulina, podem resultar da maior disponibilidade de substratos para síntese de VLDL no fígado e da menor remoção destas lipoproteínas pelos tecidos periféricos devido à resistência à ação da insulina sobre as lipoproteínas lipase. Nesta mesma linha, Haffner e colaboradores (1992) sugeriram que a síndrome X fosse nomeada de síndrome da resistência à insulina, a fim de reforçar o fato de que esta resistência é o fator determinante para iniciar o processo de estabelecimento desta síndrome. Esta hipótese está de acordo com os dados de DeFronzo e Ferrannini (1991), que descrevem em sua revisão, vários estudos que indicam alteração na

pressão sangüínea mediada pela resistência à insulina. Outros estudos encontraram que o tipo de gordura ingerida na dieta apresentava correlação com o desenvolvimento de resistência à insulina, sendo assim, o percentual de ácido graxo saturado na dieta foi significativamente correlacionado a insulinemia de jejum independente de alterações na adiposidade corporal (Maron et al 1991; Parker et al 1993; Mayer et al 1993), enquanto outro estudo demonstrou relação inversa entre a ingestão de ácido graxo polinsaturado e a área abaixo da curva insulinêmica (Feskens et al 1994). Como alterações na dieta exatamente provocam resistência periférica à ação da insulina ainda não é claro, mas defeitos na via de sinalização intracelular após a insulina interagir com seu receptor na membrana da célula, foram relatados por Watarai e colaboradores (1988). Ele e seus colaboradores demonstraram redução de 35% na resposta ao estímulo máximo da insulina sobre a captação de glicose em adipócitos, decorrente da redução da fosforilação da subunidade β do receptor de insulina ao longo da curva dose-resposta em animais alimentados com dieta hiperlipídica. Em nosso estudo também foi possível observar aumento das concentrações plasmáticas de insulina e glicose após 60 dias de alimentação hiperlipídica (Figura 21). Este dado de hiperinsulinemia foi semelhante ao encontrado recentemente por Picard e seus colaboradores (2002) após 30 dias de dieta hiperlipídica e hiperglicídica, no entanto, os autores acreditam não terem encontrado diferença na glicemia devido ao curto tempo de alimentação. Segundo DeFronzo e Ferrannini (1991), no início do desenvolvimento da resistência periférica à ação da insulina, as células β do pâncreas são capazes de aumentar sua secreção de insulina e, conseqüentemente, manter a tolerância à glicose normal ou ligeiramente reduzida. No entanto, com a manutenção deste quadro, a excessiva secreção de insulina não pode ser mantida e o indivíduo pode caminhar para a intolerância à glicose ou até mesmo para o diabetes (DeFronzo e Ferrannini 1991). Por outro lado, alguns autores acreditam na hipótese da glicotoxicidade onde a hiperglicemia crônica poderia provocar falência das células β das ilhotas de Langerhans sem um aumento compensatório na taxa de síntese destas células, resultando em deficiência na secreção de insulina (Scheen et al 1999; Leibowitz et al 2001). A hiperglicemia crônica poderia levar a várias alterações como: redução dos transportadores de glicose localizados nas células β (GLUT 2), redução da quantidade de transportadores GLUT 4 nos tecido musculares esqueléticos ou da capacidade de cada transportador carrear glicose, ou ainda de uma glicação de algumas proteínas e/ou enzimas

envolvidas no metabolismo da glicose como a glicoquinase, localizada nas células β , que age como “sensor de glicose” nestas células (Scheen et al 1999). Yki-Järvinen em sua revisão sobre toxicidade da glicose (1992) relata vários estudos onde, após a hiperglicemia ser mantida por 24hs ou mais, a taxa de captação de glicose estimulada pela insulina foi reduzida principalmente nos tecido musculares de ratos. Após a correção seletiva da hiperglicemia com a utilização de florizan, que diminui a reabsorção de glicose no túbulo proximal provocando a glucosúria, houve aumento de GLUT 4 na membrana plasmática, sugerindo que a glicotoxicidade pode envolver alterações neste transportador de glicose. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos da hiperglicemia em humanos devido às dificuldades encontradas para realização deste tipo de experimento visto que, a quantidade de tecido muscular obtida nestes casos é limitada além da toxicidade do florizan. Deste modo, as conclusões sobre glicotoxicidade em humanos são indiretas e deduzidas com base nas seguintes evidências: 1) a sensibilidade periférica à insulina é normal em pacientes com diabetes mellitus insulino dependentes normoglicêmicos; 2) a hiperglicemia produz em 24hs defeito na captação de glicose pelo tecido muscular o que tipicamente caracteriza resistência à insulina nestes pacientes; 3) a resistência à ação periférica da insulina pode ser amenizada nestes pacientes com melhor controle da glicemia sem aumentar a dose de insulina (Yki-Järvinen 1992).

Em nosso experimento, quando o índice glicose/insulina (G/I) foi calculado, não foi encontrada diferença entre os grupos. O índice G/I tem sido amplamente utilizado para identificar resistência à insulina por ter alta correlação com outros indicadores da sensibilidade à insulina, porém com execução mais complicada como clamp euglicêmico, teste intravenoso de tolerância à glicose e teste oral de tolerância à glicose (Caro 1991; Legro et al 1998). No entanto, Quon (2001), em recente artigo publicado como editorial, critica a utilização deste índice em situações onde não apenas a insulinemia esta alterada, mas a glicemia também. De acordo com Quon, situações onde a concentração plasmática de glicose também está alterada, como no diabético tipo 2, o valor do índice não indicará qualquer alteração metabólica induzindo a um diagnóstico errado. Em nossos dados, devido à alteração tanto da insulinemia quanto da glicemia, não foi possível detectar diferenças no índice G/I de acordo com os pontos levantados por Quon. Deste modo, podemos perceber, independente do índice G/I, que um quadro provável de início de intolerância à glicose e/ou resistência à ação da insulina estava se estabelecendo no

grupo hiperlipídico após 60 dias de alimentação. Este quadro inicial parece não ter sido suficiente para alterar as concentrações de glicogênio, estáveis entre os grupos controle e experimental após 60 dias de alimentação (Figura 19), talvez porque a hiperinsulinemia ainda não tenha sido mantida por tempo suficiente para desencadear prejuízo na ação da glicogênio sintetase hepática e muscular, como encontrado em outros estudos (Pedersen et al 1993; Oakes et al 1997). Outra hipótese que é comumente utilizada para a redução dos estoques de glicogênio seria resultante do acúmulo de triacilglicerol e ácidos graxos a partir da maior ingestão de gordura na dieta, o que desencadearia maior oxidação destes ácidos graxos levando a um *feedback* negativo do glicogênio muscular e hepático sobre a atividade da glicogênio sintetase e, conseqüentemente, no estoque de glicose (Felber e Golay 1995). No entanto, em nosso estudo não foram encontradas alterações quanto à quantidade de gordura no tecido muscular (Figura 13 e 14) e hepático (Figura 12). Curiosamente o tamanho do fígado do grupo experimental reduziu em relação ao controle após 40 e 60 dias de alimentação (Figura 4) e, além de não haver diferenças no conteúdo de glicogênio, também não foram observadas diferenças no conteúdo lipídico neste tecido entre o grupo controle e experimental como descrito acima. Francischi e colaboradores (dados não publicados) também encontraram redução do tecido hepático após 8 semanas de consumo da mesma ração, hiperlipídica ou controle, porém em quantidades isocalóricas. Uma hipótese para esta redução do tecido hepático encontrada após 40 e 60 dias de dieta hiperlipídica seria a redução do conteúdo proteico deste tecido em adaptação a dieta ingerida. Neste caso, o fígado poderia estar utilizando aminoácidos para produzir glicose para o organismo através de processos denominados de gliconeogênese. Diversos autores já demonstraram aumento da gliconeogênese em decorrência de dieta hiperlipídica (Bizeau et al 2001; Commerford et al 2002). A grande quantidade de gordura contida na dieta hiperlipídica resultou em menor aporte de carboidratos no grupo experimental em relação ao controle (Tabela 2). Deste modo, um estímulo para gliconeogênese, com aumento da secreção de glucagon e de hormônios glicocorticóides como cortisol, pode ter ocorrido nestes animais caso a ingestão de carboidratos não tenha sido suficiente para manter as concentrações plasmáticas de glicose atendendo a demanda do organismo ao longo do dia. Nesta situação a glicemia seria mantida através da utilização de aminoácidos na síntese de glicose pelo fígado, o que poderia levar a uma redução do conteúdo proteico do mesmo diminuindo seu tamanho. No entanto, a manutenção da

ingestão da dieta hiperlipídica desenvolveu, cronicamente, prejuízos na tolerância à glicose como será discutido posteriormente, elevando as concentrações plasmáticas de glicose e diminuindo o estímulo para gliconeogênese. Talvez, por esta razão, após 120 dias de alimentação hiperlipídica, o tamanho do fígado foi semelhante entre os dois grupos, visto que a utilização de aminoácidos para produção de glicose por este órgão poderia estar reduzida.

Em nosso estudo o aumento da insulinemia parece não ter desencadeado outras conseqüências como a inibição da lipoproteína lipase no tecido muscular demonstrada por alguns autores (Barnard et al 1994; Picard et al 2002) e conseqüente redução da capacidade destes tecidos removerem lipídios dos quilomicrons (Barnard et al 1994). No entanto, outros estudos demonstram maior remoção de ácidos graxos circulantes pelo tecido muscular após dieta hiperlipídica (Oakes et al 1997; Hegarty et al 2002), resultando em maior concentração intracelular de ácido graxo quando comparado com animais controle (Oakes et al 1997). Como descrito anteriormente, em nossos dados não foram encontradas diferenças significativas no conteúdo lipídico de tecidos musculares que mantiveram padrão semelhante ao controle em todos os momentos.

No entanto, foi possível observar prejuízo durante os testes de tolerância oral à glicose no grupo hiperlipídica em momentos distintos, de acordo com dados demonstrados anteriormente por Pereira e colaboradores (1999c). As curvas glicêmicas encontradas antes da intervenção alimentar foram homogêneas entre os grupos (Tabela 3 e Figura 15), no entanto algumas diferenças estatísticas foram encontradas na área sob a curva entre os dois grupos com o passar das semanas submetidos ou a ração hiperlipídica ou ração comercial. Após 60 e 120 dias de alimentação a área sob a curva foi significativamente maior no grupo hiperlipídica (Tabelas 5 e 6) provavelmente devido a uma queda menos acentuada da glicemia aos 60, 90 e 120 minutos de teste (Figura 17 e 18). No grupo que consumiu ração hiperlipídica a área sob a curva foi maior após 40 dias de alimentação comparando com o mesmo grupo no momento inicial (Tabela 4). De acordo com estes resultados foi possível observar um prejuízo na tolerância à glicose dos animais alimentados com dieta hiperlipídica já no primeiro período de alimentação (40 dias), no entanto, este prejuízo foi acentuado quando os animais foram mantidos com a ração hiperlipídica por 60 e 120 dias, demonstrando uma diferença significativa na área sob a curva comparada com o controle após os mesmos períodos. Embora não tenham sido encontradas diferenças

significativas nos momentos de coleta, notaram-se aumentos importantes na glicemia nos minutos 60, 90 e 120 após 40 dias de alimentação hiperlipídica. Algumas diferenças, no entanto, ocorreram intragrupos de forma semelhante no grupo controle e no experimental: a área sob a curva após 60 dias de alimentação foi maior comparada com a inicial, 40 e 120 dias (Tabela 5). No grupo controle esta diferença parece ter sido consequência de uma glicemia maior aos 30 minutos de teste, sabe-se, porém que neste momento da curva glicêmica o fator de maior interferência é decorrente da absorção intestinal de glicose e não representa alteração metabólica periférica (Guyton 1986). Neste grupo também foi possível observar outra diferença: após 120 dias de alimentação a área sob a curva foi significativamente menor do que a encontrada após 40 dias, aparentemente também como consequência de uma glicemia maior aos 30 minutos. No grupo hiperlipídica a área maior aos 60 dias comparada com 40 e 120 dias de alimentação hiperlipídica parece também ter sido influenciada por uma glicemia maior aos 30 minutos, semelhante com o ocorrido no grupo controle. Por outro lado, existem indicativos de que a diferença entre as curvas, inicial e após 60 dias de alimentação, foi consequência de uma glicemia mais elevada durante todo o teste com exceção da coleta inicial.

Sabe-se que em ratos alimentados com excesso de gordura, já se observou desenvolvimento de obesidade (Sclafani e Springer 1976a; Storlien et al 1986; Segué et al 1994; Gianotti et al 1988; West e York 1998), e redução na ação insulínica sistêmica, muscular e em adipócitos (Grundleger e Thenen 1982; Miller et al 1985; Storlien et al 1986 e 1996a; Rocchini et al 1997; Han et al 1997; Pagliassotti et al 1997; Wilkes et al 1998). Já foram observadas tais alterações em ratos com muito pouco tempo de experimento, como 7 dias (Miller et al 1985) e 10 dias (Grundleger e Thenen 1982), e também quando a alimentação foi um pouco mais prolongada como 3 semanas (Wilkes et al 1998), 4 semanas e 32 semanas (Han et al 1997). Gimeno e colaboradores (2000) demonstraram que o risco de desenvolver distúrbios na tolerância à glicose, isoladamente ou associado à hipertensão e a obesidade abdominal, aumentou para 2% e 15%, respectivamente, por unidade percentual de ganho de peso quando comparado com indivíduos que mantiveram o peso estável. Outro estudo realizado por Smith e colaboradores (2000) demonstrou positiva correlação entre concentração de insulina e balanço lipídico durante ingestão de dieta rica em lipídio e baixa em carboidrato por indivíduos comuns. Esses efeitos aparentam ser dependente não apenas da quantidade de gordura ingerida, mas

também do tipo, em especial ao tamanho e número de insaturações (Storlien et al 1996a; Stein et al 1997). Alguns autores acreditam que esta redução na ação da insulina, quando decorrente de alta ingestão de ácidos graxos saturados (Parker et al 1993; Hunnicutt et al 1994), seja consequência de uma modificação no perfil lipídico da membrana celular onde: quanto mais saturada a membrana fosfolipídica muscular, maior a resistência à ação da insulina neste tecido (Storlien et al 1996b). Neste sentido alguns trabalhos demonstram que quanto maior o grau de obesidade, maior a saturação da membrana muscular (Pan et al 1995). Por outro lado, alguns trabalhos indicam um efeito protetor de lipídios polinsaturados de cadeia longa do tipo ω -3 (n-3) (van Amelsvoort et al 1988; Storlien et al 1996a). Wilkes e seus colaboradores (1998) encontraram resistência à ação da insulina na musculatura esquelética de ratos alimentados com dieta hiperlipídica, no entanto, na ausência de insulina, houve aumento da captação basal de glicose nos músculos esqueléticos com maior teor de fibras oxidativas. Estes resultados levaram os autores a postularem que este aumento da captação basal de glicose poderia ser um efeito compensatório devido ao prejuízo na captação de glicose estimulada pela insulina, visto que de acordo com o estudo de Storlien e colaboradores (1987) este prejuízo foi mais evidente em músculos esqueléticos com característica predominantemente oxidativa. De acordo com resultados posteriores deste mesmo grupo (Storlien et al 1993), o aumento na captação basal de glicose em músculos com maior com característica oxidativa, é decorrente da composição de ácidos graxos na dieta, visto que os autores também encontraram esta elevada captação basal, mas após suplementação de ácidos graxos n-3 na dieta hiperlipídica rica em ácidos graxos saturados. Em acordo com estes resultados, Storlien e colaboradores (1996b) demonstraram que quanto maior a relação n-6/n-3 na ingestão alimentar, maior a insulinemia de jejum. Nesta mesma linha, relação positiva entre ingestão de ácidos graxos polinsaturados n-6 e insulinemia de jejum já foram demonstradas (Mayer et al 1993), enquanto um efeito benéfico no controle glicêmico em indivíduos diabéticos foi observado por Raheja e colaboradores (1993) quando houve redução na relação n-6/n-3 ingerida por estes indivíduos.

Muitos estudos tentaram identificar as causas das alterações na captação de glicose em função da alimentação hiperlipídica, no entanto ainda há muita controvérsia. (Storlien et al 1996a). Segundo alguns estudos, o aumento das concentrações plasmáticas de ácidos graxos decorrente da alta ingestão de lipídios na dieta, agudamente aumenta o estímulo de secreção de

insulina desencadeado pela glicose nas células β (Carpentier et al 1999) e, neste caso, este efeito insulínotropico parece ser influenciado diretamente pelo tamanho do ácido graxo (positivamente) e pela quantidade de insaturações presente no mesmo (negativamente) de maneira ainda não bem elucidada (Stein et al 1997). No entanto, a exposição crônica a altas concentrações de ácidos graxos parece diminuir a secreção de insulina pelas células β (Carpentier et al 1999). A secreção de insulina normalmente decorre de aumento das concentrações plasmáticas de glicose, que é captada pelas células β através do transportador de glicose GLUT 2, é então fosforilada gerando glicose-6-fosfato, que pode seguir pela via glicolítica, e ADP, que estimula o metabolismo oxidativo através da ativação da citrato sintase (enzima que catalisa a conversão de oxaloacetato e acetil-CoA a citrato). Deste modo, ocorrerá produção de energia na forma de ATP diretamente pela glicólise e pelo ciclo de Krebs, e também através da fosforilação oxidativa das coenzimas reduzidas (NADH e FADH₂) geradas nestes dois processos metabólicos. O aumento da produção de ATP nas células β desencadeia alterações nos canais de potássio ATP dependentes, causando despolarização da membrana plasmática e, conseqüentemente, abertura dos canais de cálcio. O aumento citossólico e mitocondrial de cálcio nas células β provoca a exocitose das vesículas contendo insulina (Gerbitz et al 1996). Sendo assim, a maior oferta de ácidos graxos proveniente, por exemplo, da dieta hiperlipídica, aumenta a participação destes no ciclo de Krebs, aumentando as concentrações de citrato mitocondrial e posteriormente no citoplasma das células β . Após a ação da ATP citrato liase sobre o citrato, ocorre aumento da concentração de acetil-CoA que estimula a atividade da acetil-CoA carboxilase aumentando a concentração de malonil-CoA no citoplasma da célula. O malonil-CoA inibe o sistema de transporte de ácidos graxos (CPT – carnitina palmitoil transferase) para a mitocôndria, aumentando a concentração citoplasmática de ácidos graxos livres, os quais contribuem com a secreção de insulina (DeFronzo 1997). No entanto, a crônica exposição da enzima acetil-CoA carboxilase a seu substrato (acetil-CoA) parece diminuir a atividade desta enzima em um processo denominado de *downregulation*, diminuindo a produção de malonil-CoA e, conseqüentemente, a inibição da CPT. Deste modo, maior transporte de ácidos graxos para a mitocôndria ocorrerá reduzindo as concentrações citoplasmáticas desta molécula, diminuindo, conseqüentemente, a secreção de insulina (DeFronzo 1997). Além disto, quando a alta ingestão de lipídios é mantida cronicamente ou no estado de jejum, a participação da glicose no fornecimento de energia nas células β é

reduzida, devido a menor atividade do complexo piruvato desidrogenase (converte piruvato a acetil-CoA) entre outros fatores. Sendo assim, a produção de malonil-CoA resultando na inibição da CPT e aumento da concentração plasmática de ácidos graxos, é prejudicada (Stein et al 1997).

Alguns autores demonstraram que a dieta hiperlipídica promove aumento significativo das concentrações intracelulares de um análogo da glicose tanto no tecido muscular (Furler et al 1997) como no fígado (Oakes et al 1997) e que este aumento foi decorrente de uma falha no processo de fosforilação da glicose. Sendo assim estes autores acreditam que esta falha, que por fim eleva a concentração intracelular de glicose, poderia implicar na limitação da ação da insulina. Oakes e colaboradores demonstraram (1997) que a capacidade da insulina de inibir a produção hepática de glicose foi reduzida em ratos alimentados com dieta hiperlipídica e que este fator não foi decorrente da maior oxidação de ácidos graxos, mas evidências demonstram envolvimento da atividade da glicose-6-fosfatase (G-6-P) e da glicoquinase (GK), com aumento de 76% na taxa de atividade G-6-P/GK. Estes dados estão em acordo com os resultados encontrados por Commerford e colaboradores (2002) que demonstraram maior atividade da subunidade catalítica da glicose-6-fosfatase além, de aumento na gliconeogênese, após alimentar ratos com dieta rica em gordura por 13 dias. Acredita-se também que uma alteração nos transportadores de glicose possa ser uma das causas do defeito na ação da insulina, principalmente pela redução nas atividades do transportador de glicose (GLUT 4) (Zierath et al 1997), mas sem alteração no RNAm desta proteína (Wake et al 1991), conseqüentemente, sem alteração no conteúdo de GLUT 4 (Han et al 1997) em músculos de ratos após a administração de dietas hiperlipídicas. Zierath e colaboradores (1997) demonstraram que ratos alimentados com dieta rica em gordura com grande quantidade de ácidos graxos saturados, apresentaram redução na expressão gênica no IRS-1 (substrato primário do receptor de insulina) e da PI 3-kinase resultando em redução na translocação de GLUT 4 no músculo esquelético comparado com animais que consumiram ração hiperlipídica com alto teor de ácidos graxos polinsaturados. O trabalho de Hansen e seus colaboradores (1998) estudou possíveis alterações em algumas vias da cascata de sinalização insulínica em conseqüência do consumo crônico de dietas hiperlipídicas. Incubando músculos epitrocleares de ratos alimentados por 8 ou 30 semanas com tal dieta, os autores não observaram alterações na captação de glicose via GLUT-1, no conteúdo de receptores de insulina e de IRS-1, e na atividade de tirosina quinase do receptor de insulina

(apenas nas 8 semanas, já que houve redução nesta atividade nos animais acompanhados por 30 semanas). No entanto, o resultado mais interessante observado pelos autores foi que em 8 semanas de alimentação rica em lipídios houve redução na translocação de GLUT 4 tanto mediada pela insulina como pela contração muscular. Alguns autores acreditam que esta redução na translocação de GLUT 4 seja consequência de uma adaptação do metabolismo energético ao um aumento das concentrações de triacilglicerol nos tecidos musculares e/ou ácidos graxos livres plasmáticos em consequência da dieta hiperlipídica, resultando em aumento da oxidação de lipídios (Randle et al 1963; Storlien et al 1991, 1993 e 1996a; Bryson et al 1995; Kim et al 1996; Pan et al 1997; Oakes et al 1997). Pan e seus colaboradores (1997) demonstraram em humanos que a resistência à insulina estava significativamente relacionada com o conteúdo muscular de triacilglicerol, independentemente de medidas de obesidade como IMC (índice de massa corporal). Pagliassotti e seus colaboradores (2000) demonstraram resultados semelhantes com ratos alimentados com dieta hiperlipídica, onde a redução da ação da insulina ocorreu independente de alterações na gordura corporal dos animais. Com a oxidação de lipídios em atividade elevada, decorrente da dieta hiperlipídica, a produção de acetil-CoA também está aumentada, e para o funcionamento adequado do Ciclo de Krebs (ciclo do ácido cítrico) é necessário concentrações proporcionais de seus intermediários, que podem ser fornecidos pelo metabolismo da glicose ou por alguns aminoácidos (Newsholme e Leech 1988, Lancha Jr. 1993; Lancha Jr. et al 1994; Hood e Terjung 1990). No entanto, com a concentração de glicose reduzida, devido ao baixo consumo de carboidratos na dieta hiperlipídica, com o intuito de poupar glicogênio (Lancha Jr. et al 1995a), o fornecimento destes intermediários passa a ser feito primordialmente através do processamento de aminoácidos (como isoleucina, valina, aspartato e asparagina) com a liberação de amônia e aumento na síntese de glutamina (Parry-Billings e Newsholme 1991). Como consequência, o metabolismo da via das hexosaminas é aumentado resultando na maior produção de glicosamina-6-fosfato e outros produtos finais desta via que parecem glicosilar algumas proteínas que participam do processo de sensibilização do sistema de transporte de glicose (Traxinger e Marshall 1989; Marshall et al 1991; Yki-Järvinen et al 1998) como descrito em recente revisão por Pereira e Lancha (2002-apêndice 2). Recentemente muitos estudos têm sido direcionados para obesidade e metabolismo de carboidratos e lipídios, no entanto, poucos têm discutido a relação do acúmulo de gordura corporal e o metabolismo de

aminoácidos. No estudo desenvolvido por Solini e colaboradores (1997) os autores afirmam em suas conclusões que a oxidação de proteína tem correlação positiva com a oxidação de glicose e negativa com a de lipídios em mulheres obesas, e que estas alterações são decorrentes de resistência à ação da insulina sobre a piruvato e a α -cetoácido desidrogenase. Estas alterações metabólicas proposta por Solini e seus colaboradores (1997) estão em desacordo com a hipótese da glicosilação descrita acima decorrente de maior oxidação de aminoácidos devido à restrição de carboidratos nesta população. No entanto, Solini investigou apenas a oxidação de leucina, aminoácido ramificado que fornece acetil-CoA através da ação da leucina aminotransferase, que normalmente é inibida alostericamente pelo aumento da concentração de acetil-CoA, fato comum no metabolismo de indivíduos obesos que possuem maior participação lipídica no fornecimento de energia. Por outro lado, outros estudos demonstraram que a taxa de proteólise corporal total de mulheres obesas é elevada em relação a mulheres não obesas (Welle et al 1992 e 1994), e que esta taxa é reduzida em decorrência da diminuição, com conseguinte manutenção, do peso corporal resultante de dieta balanceada e incentivo a prática regular de atividade física (Welle et al 1994). Em nosso laboratório foi demonstrado que a suplementação de aspartato e asparagina em ratos saudáveis desencadeia alterações na ultra-estrutura muscular (Lancha Jr. et al 1997b) e resistência à ação da insulina (Lancha Jr. et al 1995b; Lancha Jr. 1996, 1997a e 2002), que foi revertida com a introdução de atividade física (Costa et al 1998, 1999 e 2001). De acordo com a hipótese proposta por Traxinger e Marshall (1991) e aceita por outros (Robinson et al 1993; Buse et al 2002), a maior ativação da via das hexosaminas seria responsável pela resistência à insulina neste processo.

Outra preocupação de nosso estudo era verificar se a ração formulada teria quantidade e qualidade proteica suficiente para permitir o desenvolvimento e crescimento normal dos animais. Para isto analisamos os dados de albuminemia como indicativo clássico de estado nutricional, e apesar do consumo total de ração e também proteico ter sido significativamente menor no grupo experimental (Tabela 2), não houve comprometimento da albuminemia circulante nestes animais. Todos os animais individualmente apresentaram albuminas séricas superiores a 3,5 mg/dL (limite inferior indicativo de desnutrição), dado semelhante ao encontrado por Francischi e colaboradores (dados não publicados) com ratas alimentadas com a mesma dieta, hiperlipídica ou controle, por 8 semanas em quantidades isocalóricas. Neste estudo, Francischi e

colaboradores também avaliaram o conteúdo de proteína na carcaça e não encontraram diferenças entre os grupos. Curiosamente, os animais com dieta hiperlipídica apresentaram maior albuminemia do que os com ração comercial, o que pode ser devido ao valor biológico da proteína da dieta hiperlipídica por nós formulada, cuja fonte proteica utilizada foi a caseína (de alto valor biológico) e houve complementação de vitaminas com a mistura vitamínica da Rhostron (Vargem Grande Paulista/SP). Outra hipótese para este aumento das concentrações plasmáticas de albumina seria a maior necessidade desta proteína para transportar os ácidos graxos na circulação sanguínea, pois devido ao fato de serem insolúveis, estes lipídios necessitam ser carregados ligados a albumina. Alguns estudos já demonstraram que outras situações que desencadeiam aumento das concentrações plasmáticas de ácidos graxos, como o exercício físico, aumentam a albuminemia (Fortney et al 1981; Hodgetts et al 1991). Contudo, não apenas as concentrações de albumina sérica influenciam o transporte de ácidos graxos, mas também a capacidade de ligação desta proteína com os ácidos graxos, pode alterar este transporte. Em animais com elevado potencial aeróbio foi demonstrado maior capacidade de transporte de ácidos graxos por albumina (McClelland et al 1994). Deste modo, é possível perceber que adaptações bioquímicas e funcionais da albumina estão relacionadas diretamente com o transporte de ácidos graxos e, talvez, estas alterações possam ocorrer em resposta à dieta hiperlipídica.

Resumidamente, o presente trabalho demonstrou que após 40 dias de alimentação hiperlipídica desenvolvida com base nos dados de estudos prévios com mulheres obesas, já foi possível identificar alterações no acúmulo de adiposidade no grupo experimental em relação ao controle e também, alterações na tolerância à glicose. Quando mantidos por mais tempo consumindo esta alimentação, estes resultados foram ainda mais evidentes. Deste modo, a dieta hiperlipídica desenvolvida neste estudo, induziu prejuízos importantes na tolerância à glicose, característicos do desenvolvimento da síndrome metabólica, porém ainda sem alterações no perfil lipídico plasmático analisado após 60 dias de alimentação. Estudos futuros, utilizando padrão alimentar similar ao detectado na população obesa brasileira pré-menopausa estudada em nosso laboratório, poderão analisar as consequências deste consumo no desenvolvimento da obesidade seguido de intolerância à glicose e conseqüente síndrome metabólica característica da sociedade moderna.

6. CONCLUSÕES

A ração hiperlipídica desenvolvida neste estudo, baseada nos dados obtidos com estudo de mulheres obesas brasileiras pré-menopausa, foi capaz de desenvolver acúmulo de gordura corporal e intolerância à glicose em ratas *wistar* saudáveis. Estas alterações puderam ser identificadas com apenas 40 dias de alimentação hiperlipídica, no entanto foram ainda mais evidentes após 60 e 120 dias de experimento. A dieta hiperlipídica desenvolvida neste estudo não promoveu alterações no perfil lipídico plasmático analisado após 60 dias de alimentação, mas o aumento de adiposidade ficou evidente, principalmente no aumento do conteúdo de gordura na carcaça evidenciando maior adiposidade subcutânea. Além disto, a dieta hiperlipídica induziu prejuízos importantes na tolerância à glicose promovendo hiperinsulinemia e hiperglicemia além de alterações nas curvas glicêmicas, característicos do desenvolvimento da síndrome metabólica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHESON, K.J.; FLATT, J.P.; JÉQUIER, E. Glycogen synthesis versus lipogenesis after a 500 gram carbohydrate meal in man. Metabolism, Philadelphia, v.31, n.12, p.1234-1240, 1982.

ADA-AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, New York, v.20, p.1183-1197, 1997.

AINSLIE, D.A.; PROIETTO, J.; FAM, B.C.; THORBURN, A.W. Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.71, p.438-442, 2000.

ALBU, J.; SHUR, M.; CURI, M.; MURPHY, L.; HEYMSFIELD, S.B.; PI-SUNYER, F.X. Resting metabolic rate in obese, premenopausal black women. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.66, p.531 – 538, 1997.

ANÇÃO, M.S.; CUPPARI, L.; TUDISCO, E.S.; DRAIBE, S.A.; SIGULEM, D. Nutri Versão 2.5: Programa de Apoio à Nutrição (software). CIS/EPM - UNIFESP - Centro de Informática em Saúde - Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, Brasil, 1999.

ARGILÉS, J.M. The rise and fall of the cafeteria diet: some observations. J. Nutr., Bethesda, v.118, p.1593-1594, 1988.

AUSTRUP, A. Dietary fat and obesity – Does quantity matter? Scand. J. Nutr., Lund, v.43, n.34S, p.28S, 1999.

AWAD, A.B.; ZEPP, A.E. Alteration of rat adipose tissue lipolytic response to norepinephrine by dietary fatty acid manipulation. Biochem. Biophys Res. Commun., New York, v.86, n.1, p.138-144, 1979.

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., Bethesda, v.116, n.6, p.1095-1100, 1986.

BARNARD, R.J.; WEN, S.J. Exercise and diet in the prevention and control of the metabolic syndrome. Sports Med., Auckland, v.18, n.4, p.218-228, 1994.

BARNARD, R.J.; ROBERTS, C.K.; VARON, S.M.; BERGER, J.J. Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. J. Appl. Physiol., Bethesda, v.84, p.1311-1315, 1998.

BARRACHINA, M.D.; MARTÍNEZ, V.; WANG, L.; WEY, J.Y.; TACHÉ, Y. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin to reduce short-term food intake in lean mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Washington, v.94, p.10455-10460, 1997.

BARTNESS, T.J.; YOUNGSTROM, T.G. Sympathetic nervous system (SNS) denervation of white adipose tissue (WAT): effect on mass and cellularity. FASEB J., Bethesda, v.11, p.A208, 1997.

BARTNESS, T.J.; BAMSHAD, M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. Am. J. Physiol., Baltimore, v.275, n.44, p.R1399 – 1411, 1998.

BATSAKIS, J.G.; ARONSOHN, R.S.; WALKER, W.A.; BARNES, B. Serum albumin. A CAP survey. Am. J. Clin. Pathol., Baltimore, v.66, n.1, p.238-243, 1976.

BERNARDIS, L.L.; PATTERSON, B.D. Correlation between "Lee Index" and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. J. Endocr., London, v.40, p.527-528, 1968.

BJÖRNTORP, P.; BRODOFF, B.N. Obesity. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992.

BIZEAU, M.E.; SHORT, C.; THRESHER, J.S.; COMMERFORD, S.R.; WILLIS, W.T.; PAGLIASSOTTI, M.J. Increased pyruvate flux capacities account for diet-induced increases in gluconeogenesis in vitro. Am. J. Physiol., Baltimore, v.281, n.2, p.R427 – 433, 2001.

BLAIR, S.N.; HORTON, E.; LEON, A.S.; LEE, I.M.; DRINKWATER, B.L.; DISHMAN, R.K.; MACKEY, M.; KIENHOLZ, M.L. Physical activity, nutrition, and chronic disease. Med. Sci. Sports Exerc., Madison, v.28, n.3, p.335-349, 1996.

BRYSON, J.M.; COONEY, G.J.; WENSLEY, V.R.; PHUYAL, J.L.; HEW, M.; DENYER, G.S.; CATERSON, I.D. High-fat feeding alters the response of rat PDH complex to acute changes in glucose and insulin. Am. J. Physiol., Baltimore, v.268, n.31, p.E752-757, 1995.

BUSE, M.G.; ROBINSON, K.A.; MARSHALL, B.A.; HRESKO, R.C.; MUECKLER, M.M. Enhanced O-GlcNAc protein modification is associated with insulin resistance in GLUT1-overexpressing muscles. Am. J. Physiol., Baltimore, v.283, p.E241 – 250, 2002.

CANTU, R.C.; GOODMAN, H.M. Effects of denervation and fasting on white adipose tissue. Am. J. Physiol., Baltimore, v.212, p.207-212, 1967.

CARO, J.F. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man J. Clin. Endocrinol. Metab., Springfield, v.73, p.691 – 695, 1991.

CARPENTIER, A.; MITTELMAN, S.D.; BERGMAN, R.N.; GIACCA, A.; LEWIS, G.F. Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. Am. J. Physiol., Baltimore, v.276, n. 39, p.E1055 – 1066, 1999.

CARTER, P.M.; SLATER, L.; LEE, J.; PERRY, D.; HOBBS, J.R. Protein analyses in myelomatosis. J. Clin. Pathol., London, v.6, p.45-53, 1975.

CHAVEZ, M.; SEELEY, R.J.; HAVEL, P.J.; FRIEDMAN, M.I.; MATSON, C.A.; WOODS, S.C.; SCHWARTZ, M.W. Effect of a High-Fat Diet on Food Intake and Hypothalamic Neuropeptide Gene Expression in Streptozotocin Diabetes. J. Clin. Invest., New Haven, v.102, p.340 – 346, 1998.

COMMERFORD, S.R.; FERNIZA, J.F.; BIZEAU, M.E.; THRESHER, J.S.; WILLIS, W.T.; MICHAEL J. PAGLIASSOTTI, M.J. Diets enriched in sucrose or fat increase gluconeogenesis and G-6-Pase but not basal glucose production in rats. Am. J. Physiol., Baltimore, v.283, n.3, p.E545 – 555, 2002.

COSTA, A.S.; MARQUEZI, M.L.; SAWADA, L.A.; PEREIRA, L.O.; COSTA ROSA, L.F.B.P.; LANCH JR., A.H. Effects of Aspartate and Asparagine Supplementation on The Glucose Uptake in the Soleus Muscle of Trained Rates. Med. Sci. Sports Exerc., Madison, v.30, n.5S, p.S156, 1998.

COSTA, A.S.; SAWADA, L.A.; PEREIRA, L.O.; MARQUEZI, M.L.; LANCH JR., A.H. Effects of aspartate and asparagine supplementation and endurance exercise on the glucose tolerance in rats. Med. Sci. Sports Exerc., Madison, v.31, n.5S, p.S163, 1999.

COSTA, A.S.; MARQUEZI, M.L.; ROSCHEL, H.A.; SAWADA, L.A.; PEREIRA, L.O.; LANCH JR., A.H. Effects of chronic aspartate and pasparagine supplementation on insulin resistance in rats submitted to endurance training. Can. J. Appl. Physiol., Champaign, v.26S, p.S253, 2001.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes care, New York, v.14, p.173-194, 1991.

DEFRONZO, R. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Rev., New York, v.5, p.177-267, 1997.

DEL PRETE, E.; LUTZ, T.A.; SCHARRER, E. Transient hypophagia in rats switched from high-fat diets with different fatty-acid pattern to a high-carbohydrate diet. Appetite, London, v.34, p.137-145, 2000.

DENGEL, D.R.; HAGBERG, J.M.; PRATLEY, R.E.; ROGUS, E.M.; GOLDBERG, A.P. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. Metabolism, Philadelphia, v.47, p.1075-1082, 1998.

DESPRÉS, J.P.; LAMARCHE, B. Low intensity endurance exercise training, plasma lipoprotein and the risk of coronary heart disease. J. Intern. Med., Oxford, v.236, p.7-22, 1994.

DIGIROLAMO, M.; FINE, J.B.; TAGRA, K.; ROSSMANITH, R. Qualitative regional differences in adipose tissue growth and cellularity in male Wistar rats fed ad libitum. Am. J. Physiol., Baltimore, v.274, n.43, p.R1460 –1467, 1998.

EMOND, M.; SCHAWARTZ, G.J.; LADENHEIM, E.E.; MORAN, T.H. Central leptin modulates behavioral and neural responsivity to CCK. Am. J. Physiol., Baltimore, v.276, n.5 Pt 2, p.R1545-1549, 1999.

EVANS, D.J.; HOFFMAN, R.G.; KALKHOFF, R.K.; KISSERBAH, A.H. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. Metabolism, Philadelphia, v.33, p.68-75, 1984a.

EVANS, D.J.; MURRAY, R.; KISSERBAH, A.H. Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin - mediated glucose disposal, and insulin binding. J. Clin. Invest., New Haven v.74, p.1515-1525, 1984b.

FELBER, J.P.; GOLAY, A. Regulation of nutrient metabolism and energy expenditure. Metabolism., Philadelphia, v.44, n.2S, p.4-9, 1995.

FESKENS, E.J.; LOEBER, J.G.; KROMHOUT, D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. Am. J. Epidemiol., Baltimore, v.140, p.350 – 360, 1994.

FESTING, M.F.W. The inheritance of obesity in animal models of obesity. In: Festing, M. F.W. Animal models of obesity. Oxford University Press, London, 1979, p.15-37.

FINLEY, P. R.; SCHIFMAN, R. B.; WILLIAMS, R. J.; LICHTI, D. A. Cholesterol in high - density lipoprotein: use of Mg²⁺/dextran sulfate in its enzymic measurement. Clin. Chem., Washington, v.24, p.931-933, 1978.

FLATT, J.P. Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.45, p.296-306, 1987.

FLATT, J.P. Use and storage of carbohydrate and fat. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.61S, p.952-959, 1995.

FORTNEY, S.M.; NADEL, E.R.; WENGER, C.B.; BOVE, J.R. Effect of blood volume on sweating rate and body fluids in exercising humans. J. Appl. Physiol., Bethesda, v.51, n.6, p.1594-600, 1981.

FRANCISCHI, R.P.; OQUENDO, L.; CAMPOS, P.L.; FUTIGAMI, S.; NETO, S.R.C.; LANCH JR, A.H. Physical activity and nutritional control features a treatment of obesity in Brazilian women. In: 10 th International Conference of Biochemistry of Exercise, Sydney, 1997. Poster Abstracts, p.40.

FRANCISCHI, R.P.; KLOPPER, M.; PEREIRA, L.O.; CAMPOS, P.L.; SAWADA, L. A.; SANTOS, R.; VIEIRA, P.; LANCH JR, A. H. Efeito da intensidade da atividade física e da dieta hipocalórica sobre consumo alimentar, a composição corporal e a colesterolemia em mulheres obesas. Rev. Bras. Nutr. Clin., São Paulo, v.14, p.1-8, 1999a (apêndice 3).

FRANCISCHI, R.P.; SANTOS, R.C.; VIEIRA, P.; FREITAS, C.S.; KLOPPER, M. PEREIRA, L.O.; SAWADA, L.A.; CAMPOS, P.L.; LANCH JR., A. H. Effects of exercise on dietary composition, metabolism and body composition of Brazilian obese women. Scand. J. Nutr., Lund, v.43, n.34S, p.40S [oral presentation] 1999b.

FRANCISCHI, R.P.; PEREIRA, L.O.; FREITAS, C.S.; KLOPPER, M.; SANTOS, R.C.; VIERA, P.; LANCH JR., A.H. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. Rev. Nutr., Campinas, v.13, p.17-28, 2000 (apêndice 4).

FRANCISCHI, R.P.; PEREIRA, L.O.; LANCH JR., A.H. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. Rev. Paul. Educ. Fís., São Paulo, v.15, p.117-140, 2001a (apêndice 5).

FRANCISCHI, R.P.; PEREIRA, L.O.; CAMPOS, P.L.; SAWADA, L.; COSTA, A.S.; ROSCHEL, H.Á.S.; MARQUEZI, M.L.; SCAGLIUSI, F.B.; PEREIRA, P.M.; OLIVEIRA, P.V.; FREITAS, C.S.; LANCH JR., A.H. Dietas hiperlipídicas e frequência alimentar: efeitos sobre as reservas lipídicas em ratos In: VI Congresso da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN), Florianópolis, 2001b. Livro de resumos, p.126.

FREDERICH, R.C.; HAMANN, A.; ANDERSON, S.; LÖLLMANN, B.; LOWELL, B.B.; FLIER, J.S. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. Nat. Med., New York, v.1, n.12, p.1311-1314, 1995.

FREITAS, C.S.; KLOPPER, M.; VIEIRA, P.; FRANCISCHI, R.; SANTOS, R.; PEREIRA, L.; SAWADA, L.; CAMPOS, P.; LANCH JR., A.H. Perfil das mulheres obesas que procuram o programa de atividade física da Escola de Educação Física e Esporte. In: V Congresso de Iniciação Científica e III Simpósio de Pós Graduação da Escola de Educação Física e Esporte da Univesidade de São Paulo, São Paulo, 1998. Anais, p.87-88.

FURLER, S.M.; OAKES, N.D.; WATKINSON, A.L.; KRAEGEN, E.W. A high-fat diet influences insulin-stimulated posttransport muscle glucose metabolism in rats. Metabolism, Philadelphia, v.46, n.9, p.1101-1106, 1997.

GERBITZ, K.; GEMPEL, K.; BRDICZKA, D. Mitochondria and diabetes: genetic, biochemical, and clinical implications of the cellular energy circuit. Diabetes, New York, v.45, p.113-26, 1996.

GIANOTTI, M.; ROCA, P.; PALOU, A. Body weight and tissue composition in rats made obese by a cafeteria diet. Effect of 24 hour starvation. Horm. Metab. Res., Stuttgart, v.20, p.208-212, 1988.

GIMENO, S.G.; FERREIRA, S.R.; CARDOSO, M.A.; FRANCO, L.J.; IUNES, M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. J. Epidemiol., Tokyo, v.10, p.103-110, 2000.

GOLAY, A.; FELBER, J.P.; MEYER, H.U.; CURCHOD, B.; MAEDER, E.; JÉQUIER, E. Study on lipid metabolism in obesity diabetes. Metabolism, Philadelphia, v.33, p.111-116, 1984.

GREENWOOD, M.R.C.; JOHNSON, P.R. The adipose tissue. In: Weiss, L.; Greep, R.O. Histology. McGraw Hill, 4a. ed., New York, 1977, p.179-204.

GRUNDLEGER, M.L.; THENEN, S.W. Decreased insulin binding, glucose transport, and glucose metabolism in soleus muscle of rats fed a high fat diet. Diabetes, New York, v.31, p.232-237, 1982.

GRUNDY, S.M. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.67S, p.563- 572, 1998.

GUYTON, A.C. Tratado de fisiologia médica. Trad. C.A. Esberard., 6a. ed., Rio de Janeiro, Guanabara, 1986.

HAAPANEN, N.; MIILUNPALO, S.; OJA, P.; VUORI, I. Association between leisure time physical activity and 10-year body mass change among working-aged men and women. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., London, v.21; p.288-296, 1997.

HAFFNER, S.M.; VALDEZ, R.A.; HAZUDA, H.P.; MITCHELL, B.D.; MORALES, P.A.; STERN, M.P. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes, New York, v.41, p.715 -722, 1992.

HAN, D.; HANSEN, P.A.; HOST, H.H.; HOLLOSZY, J.O. Insulin resistance of muscle glucose transport in rats fed a high-fat diet: a reevaluation. Diabetes, New York, v.46, p.1761-1767, 1997.

HANSEN, P.A.; GULVE, E.A.; HOLLOSZY, J.O. Suitability of 2-deoxyglucose for in vitro measurement of glucose transport activity in skeletal muscle. J. Appl. Physiol., Bethesda, v.76, p.979-985, 1994.

HANSEN, P.A.; HAN, D.H.; MARSHALL, B.A.; NOLTE, L.A.; CHEN, M.M.; MUECKLER, M.; HOLLOSZY, J.O. A High Fat Diet Impairs Stimulation of Glucose Transport in Muscle. J. Biol. Chem., Baltimore, v.273, p.26157 – 26163, 1998.

HÄRING, H.U. The insulin receptor: signalling mechanism and contribution to the pathogenesis of insulin resistance. Diabetologia, Heidelberg, v.34, p.848-861, 1991.

HASSID, W.Z.; ABRAHAM, S. Chemical procedures for analyses of polisaccharides. Methods Enzimol., New York, v.3, p.34-51, 1957.

HAUNER, H. Abdominal obesity and coronary heart disease: pathophysiology and clinical significance. Herz, Leipzig, v.20, p.47-55, 1995.

HAVEL, P.J.; TOWNSEND, R.; CHAUMP, L.; TEFF, K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. Diabetes, New York, v.48, p.334-341, 1999.

HAVLIK, R.J.; HUBERT, H.B.; FABSITZ, R.R.; FEINLEIB, M. Weight and hypertension. Ann. Intern. Med., Philadelphia, v.98, n.5 Pt 2, p.855-859, 1983.

HEGARTY, B.; COONEY, G.J.; KRAEGEN, E.W.; FURLER, S.M.. Increased Efficiency of Fatty Acid Uptake Contributes to Lipid Accumulation in Skeletal Muscle of High Fat-Fed Insulin-Resistant Rats. Diabetes, New York, v.51, p.1477 – 1484, 2002.

HILL, J.O.; PETERS, J.C. Environmental contributions to the obesity epidemic. Science, New York, v.280, p.1371-1374, 1998.

HILL, J.O.; MELANSON, E.L.; WYATT, H.T. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. J. Nutr., Bethesda, v.120, p.284S-288S, 2000.

HODGETTS, V.; COPPACK, S.W.; FRAYN, K.N.; HOCKADAY, T.D. Factors controlling fat mobilization from human subcutaneous adipose tissue during exercise. J. Appl. Physiol., Bethesda, v.71, p.445 – 451, 1991.

HOLMAN, G.D.; KOZKA, I.J.; CLARK A.E.; FLOWER, C.J.; SAITIS, J.; HABBERFIELD, A.D. et al. Cell surface labeling of glucose transporter, isoform GLUT4 by Bismannose Photolabel. J. Biol. Chem., Baltimore, v.265, p.18172-18179, 1990.

HOLNESS, M.J.; SUGDEN, M.C. The impact of increase dietary lipid on the regulation of glucose uptake and oxidation by insulin in brown- and white-adipose-tissue depots in vivo. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., London, v.23, n.6, p.629-638, 1999.

HOOD, D.A.; TERJUNG, R.L. Amino acid metabolism during exercise and following endurance training. Sports Med., Auckland, v.9, n.1, p.23-35, 1990.

HUNNICUTT, J.W.; HARDY, R.W.; WILLIFORD, J.; McDONALD, J.M. saturated fatty acid-induced insulin resistance in rat adipocytes. Diabetes, New York, v.43, p.540-545, 1994.

INQUE, S. Animal models of obesity: hypothalamic lesions. In: Björntorp, P.; Brodoff, B.N. Obesity. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992, p. 266-277.

IVKOVIC-LAZAR, T.; LEPSANOVIC, L.; BABIC, L.; STOKIC, E.; TESIC, D.; MEDIC-STOJANOSKA, M. The metabolic X syndrome: 4 case reports. Med. Pregl., Serbo, v.45, p.210-214, 1992.

ISHIDA, K.; MIZUNO, A.; MURAKAMI, T.; SHIMA, K. Obesity is necessary but not sufficient for the development of diabetes mellitus. Metabolism, Philadelphia, v.45, n.10, p.1288-1295, 1996.

JAMES, W.P.T.; DAUNCEY, M.J.; JUNG, R.T.; SHETTY, P.S.; TRAYHURN, P. Comparisons of genetic models of obesity in animals with obesity in man. In: Festing, M.F.W. Animal models of obesity. Oxford University Press, London, 1979, p.221-235.

JEBB, S.A. Obesity: from molecules to man. Proc. Nutr. Soc., Cambridge, v.58, p.1-14, 1999.

JEN, K.L.; GREENWOOD, M.R.; BRASEL, J.A. Sex differences in the effects of high-fat feeding on behavior and carcass composition. Physiol. Behav., New York, v.27, n.1, p.161-166, 1981.

JENSEN, M.D.; BRAUN, J.S.; VETTER, R.J.; MARSH, H.M. Measurement of body potassium with a whole - body counter: relationship between lean body mass and resting energy expenditure. Mayo Clin. Proc., Rochester, v.63, p. 864-888, 1988.

JUNG, R. Obesity as a disease. Br. Med. Bull., Oxford, v.53, p.307-321, 1997.

KAHN, B.B. facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. J. Clin. Invest., New Haven, v.89, p.1367-1374, 1992.

KAHN, B.B. Dietary regulation of glucose transporter gene expression: tissue specific effects in adipose cells and muscle. J. Nutr., Bethesda, v.124S, p.1289-1295, 1994.

KAPLAN, L.A.; PESCE, A.J. Clinical Chemistry-theory, analysis and correlation. The CV Mosby Company, 2a. ed., St. Luis, 1989.

KATAN, M.B. Fatty acids and health: an update. Scand. J. Nutr., Lund, v.43, n.34S, p.26S, 1999.

KEYS, A.; ARAVANIS, C.; VAN BUCHEM, F.S.P.; BLACKBURN, H.W.; BUZINA, R. DJORDJEVIC, B.S. The diet and all-causes death rate in the seven country study. Lancet, Barcelona, v.11, p.58-61, 1981.

KIM, J.K.; WI, J.K.; YOUN, J.H. metabolic impairment precedes insulin resistance in skeletal muscle during high-fat feeding in rats. Diabetes, New York, v.45, p.651-658, 1996.

KISSEBAH, A.H.; VYDELINQU, N.; MURRAY, R.; EVANS, D.; HARTZ, A.J.; KALKHOFF, R.K.; ADAMS, P.W. Relation of body - fat distribution to metabolic complications of obesity. J. Clin. Endocrinol. Metab., Springfield, v.54, p.254-260, 1982.

KLOPFER, M.; FRANCISCHI, R.; CAMARGO, R.; VIEIRA, P.; OQUENDO, L.; FREITAS, C.S.; SAWADA, L.; CAMPOS, P.; LANCH JR., A.H. Moderate energy restriction with or without aerobic exercise: a comparison of three methods. In: Diet and the metabolic syndrome – International Symposium, Ystad (Sweden), 1999. Livro de resumos, p.65.

KONTUREK, P.C.; KONTUREC, S.J.; BRZOZOWSKI, T.; HAHN, E.G. Gastroprotection and control of food intake by leptin. Comparison with cholecystokinin and prostaglandins. J. Physiol. Pharmacol., Krakow, v.50, p.39-48, 1999.

KRAEGEN, E.W.; CLARK, P.W.; JENKINS, A.B.; DALEY, E.A.; CHISHOLM, D.J.; STORLIEN, L.H. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. Diabetes, New York, v.40, p.1397-1403, 1991.

KROTKIEWSKI, M.; MANDROUKAS, K.; SJÖSTRÖM, L.; SULLIVAN, L.; WETTERQVIST, H.; BJÖRNTORP, P. Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. Metabolism, Philadelphia, v.28, n.6, p.650-658, 1979.

KUCZMARSKI, R.J.; FLEGAL, K.M.; CAMPBELL, S.M.; JOHNSON, C.L. Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA, Chicago, v.272, p.205-211, 1994.

LANCHA JR., A.H. Papel da geração de oxaloacetato no exercício físico moderado em ratos: consequência da suplementação de aspartato e asparagina. São Paulo, 1993. [Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

LANCHA JR., A.H.; RECCO, M.B.; CURI, R. Pyruvate carboxylase activity in the heart and skeletal muscles of the rat. Evidence for a stimulating effect of exercise. Biochem. Mol. Biol. Int., New York, v.32, p.483-489, 1994.

LANCHA JR., A.H.; RECCO, M.B.; ABDALLA, D.S.P.; CURI, R. Effect of of aspartate, asparagine and carnitina supplementation in the diet on metabolism of skeletal of skeletal muscle during a moderate exercise. Physiol. Behav., New York, v.57, n.2, p.367-371, 1995a.

LANCHA JR., A.H.; HAN, D.H.; HANSEN, P.A.; HOLLOSZY, J.O. Effect of aspartate and asparagine supplementation in the glucose transport activity in epitrochlearis muscle. Med. Sci. Sports Exerc., Madison, v.27, p.S146, 1995b.

LANCHA JR., A.H. Atividade física, suplementação nutricional de aminoácidos e resistência periférica à insulina. Rev. Paul. Educ. Fis., São Paulo, v.10, p.68-75, 1996.

LANCHA JR., A.H. Efeito da suplementação de aminoácidos (aspartato e asparagina) sobre o transporte de glicose em músculo esquelético de ratos. São Paulo, 1997a. [Tese de Livre-Docência - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo].

LANCHA JR., A.H.; SANTOS, M.F.; PALANCH, A.C.; CURI, R. Supplementation of aspartate, asparagine and carnitine in the diet causes marked changes in the ultrastructure of soleus muscle. J. Submicrosc. Cytol. Pathol., Bologna, v.29, n.3, p.405-408, 1997b.

LANCHA JR., A.H. Proteína. In: Lancha Jr., A.H. Nutrição e metabolismo aplicado à atividade motora. Ed. Atheneu, São Paulo, 2002, p.13-35.

LEGRO, R.S.; FINEGOOD, D.; DUNAIF, A. A Fasting Glucose to Insulin Ratio Is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., Springfield, v.83, p.2694 – 2698, 1998.

LEIBOWITZ, G.; YULI, M.; DONATH, M.Y.; NESHER, R.; MELLOUL, D.; CERASI, E.; GROSS, D.J.; KAISER, N. Beta-cell glucotoxicity in the Psammomys obesus model of type 2 diabetes. Diabetes, New York, v.50, p.113 – 117, 2001.

LICHTENSTEIN, A.H.; KENNEDY, E.; BARRIER, P.; DANFORD, D.; ERNST, N.D.; GRUNDY, S.M.; LEVEILLE, G.A.; HORN, L.V.; WILLIAMS, C.L.; BOOTH, S.L. Dietary fat consumption and health. Nutr. Rev., Mexico, v.56, n.5 Pt 2, p.S3-28, 1998.

LLADÓ, I.; PONS, A.; PALOU, A. Fatty acid composition of Brown adipose tissue in dietary obese rats. Biochem. Mol. Biol. Int., New York, v.43, n.5, p.1129-1136, 1997.

LLADÓ, I.; RODRÍGUEZ-CUENCA, S.; PUJOL, E.; MONJO, M.; ESTRANY, M.E.; ROCA, P.; PALOU, A. Gender effects on adrenergic receptor expression and lipolysis in white adipose tissue of rats. Obes. Res., Baton Rouge, v.10, n.4, p.296-305, 2002.

MAFFEI, M.; HALASS, J.; RAVUSSIN, E.; PRATLEY, R.E.; LEE, G.H.; ZHANG, Y. FEI, H.; KIM, S.; LALLONE, R.; RANGANATHAN, S. Leptin levels in human and rodent:

measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat. Med., New York, v.1, p.1155-1161, 1995.

MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. Trad. A. Favano., 9a. ed., Roca, São Paulo, 1998.

MANICARDI, V.; CAMELLINI, L.; BELLODI, G.; COSCELLI, C.; FERRANNINI, E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. J. Clin. Endocrinol. Metab., Springfield, v.62, p.1302 – 1304, 1986.

MARON, D.J.; FAIR, J.M.; HASKELL, W.L. Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff. Circulation, Dallas, v.84, p.2020 – 2027, 1991.

MARSHALL, S.; GARVEY, W.T.; TRAXINGER, R.R. New insights into the metabolic regulation of insulin action and insulin resistance: role of glucose and amino acids. FASEB J., Bethesda, v.5, p.3031-3036, 1991.

MARTINEZ, J.A. Body-weight regulation: causes of obesity. Proc. Nutr. Soc., Cambridge, v.59, p.337-345, 2000.

MATSON, C.A.; RITTER, R.C. Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. Am. J. Physiol., Baltimore, v.276, n.4Pt 2, p.R1038-1045, 1999.

MATSUO, T.; SUZUKI, M. Beef tallow diet decreases lipoprotein lipase activities in brown adipose tissue, heart, and soleus muscle by reducing sympathetic activities in rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol., Osaka, v.40, n.6, p.569-581, 1994.

MATTHEWS, J.N.S.; ALTMAN, D.G.; CAMPBELL, M.J.; ROYSTON, P. Analysis of serial measurements in medical research. Br. Med. J., London, v.300, p.230-235, 1990.

MAYER, E.J.; NEWMAN, B.; QUESENBERRY, C.P.; SELBY, J.V. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. Diabetes Care, New York, v.16, p.1459 – 1469, 1993.

MCARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. Fisiologia do Exercício: Energia, Nutrição e Desempenho Humano. Trad. G. Taranto, 3a. ed., Rio de Janeiro, Guanabara, 1992.

McCLELLAND, G.; ZWINGELSTEIN, G.; TAYLOR, C.R.; WEBER, J.M. Increased capacity for circulatory fatty acid transport in highly aerobic mammal. Am. J. Physiol., Baltimore, v.266, n.35, p.R1280-1286, 1994.

MCNAMARA, D.J.; HOWELL, W.H. Epidemiologic data linking diet to hyperlipidemia and arterioscleroses. Semin. Liver Dis., New York, v.12, n.4, p.347-355, 1992.

MELBY, C.L.; COMMERFORD, S.R. ; HILL, J.O. Exercise, macronutrient balance, and weight control. In: Lamb, D.R.; Murray, R. Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine vol. 11: Exercise, Nutrition, and Weight Control. Cooper Publishing Group, Carmel, 1998, p.1-60.

MILLER, D.S. Non-genetic models of obesity. In: Festing, M.F.W. Animal models of obesity. Oxford University Press, London, 1979, p.131-140.

MILLER, G.D.; HRUPKA, B.J.; GIETZEN, D.W.; ROGERS, Q.R.; STERN, J.S. Rats on a macronutrient self-selection diet eat more meals from a single food cup. Appetite, London, v.23, p.67-78, 1994.

MILLER, W.J.; SHERMAN, W.M.; DODD, H.; IVY, J.L. Influence of dietary carbohydrate on skeletal muscle glucose uptake. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.41, p.526-532, 1985.

MODAN, M.; HALKIN, H.; ALMOG, S.; LUSKY, A.; ESHKOL, A.; SHEFI, M.; SHITRIT, A.; FUCHS, Z. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and M glucose intolerance. J. Clin. Invest., New Haven, v.75, n.3, p.809-817, 1985.

MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; SOUZA, A.L.M.; POPKIN, B.M. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. In: Monteiro, C.A. Velhos e novos males da saúde no Brasil – a evolução do país e de suas doenças. São Paulo, Hcitech-NUPENS/USP, 1995a. p.247-255.

MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; SOUZA, A.L.M.; POPKIN, B.M. The nutrition transition in Brazil. Eur. J. Clin. Nutr., Basingstoke, v.49, p.105-113, 1995b.

MONTEIRO, C.A.; CONDE, W.L. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., São Paulo, v.43, n.3, p.186-194, 1999.

MOORE, B.J. The cafeteria diet-an inappropriate tool for studies of thermogenesis. J. Nutr., Bethesda, v.117, n.2, p.227-231, 1987.

MOORE, B.J. Reply to the letter of Dr. Argilés. J. Nutr., Bethesda, v.118, p.1594, 1988.

MORRISON, S.D. The hypothalamic syndrome in rats. Fed. Proc., Baltimore, v.36, n.2, p.139-142, 1977.

NEWSHOLME, E.A.; LEECH, A.R. Biochemistry for the medical sciences. John Willey, New York, 1988.

OAKES, N.D.; COONEY, G.J.; CAMILLERI, S.; CHISHOLM, D.J.; KRAEGEN, E.W. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. Diabetes, New York, v.46, p.1768-1774, 1997.

O'DEA, K. Westernization and non-insulin-dependent diabetes in Australian Aborigines. Ethn. Dis., Atlanta, v.1, p.171-187, 1991.

OSCAI, L.B.; BROWN, M.M.; MILLER, W.C. Effect of dietary fat on food intake, growth and body composition in rats. Growth, Lakeland, v.48, n.4, p.415-424, 1983.

LOUDART, H.; GROSCOLAS, R.; CALGARI, C.; NIBBELINK, M.; LERAY, C.; LE MAHO, Y.; MALAN, A. Brown fat thermogenesis in rats fed high-fat diets enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., London, v.21, n.11, p.955-962, 1997.

PAGLIASSOTTI, M.J.; HORTON, T.J.; GAYLES, E.C.; KOPPENHAFFER, T.A.; ROSENZWEIG, T.D.; HILL, J.O. Reduced insulin suppression of glucose appearance is related to susceptibility to dietary obesity in rats. Am. J. Physiol., Baltimore, v.272, n.41, p.R1264-1270, 1997.

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., Baltimore, v.278, p.R66-73, 2000.

PAN, D.A.; HULBERT, A.J.; STORLIEN, L.H. Dietary fats, membrane phospholipids and obesity. J. Nutr., Bethesda, v.124, p.1555-1565, 1994.

PAN, D.A.; LILLIOJA, S.; MILNER, M.R.; KRIKETOS, A.D.; BAUR, L.A.; BOGARDUS, C.; STORLIEN, L.H. Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. J. Clin. Invest., New Haven, v.96, n.6, p.2802-2808, 1995.

PAN, D.D.; LILLIOJA, S.; KRIKETOS, A.D.; MILNER, M.R.; BAUR, L.A.; BOGARDUS, C.; JENKINS, A.B.; STORLIEN, L.H. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. Diabetes, New York, v.46, p.983-988, 1997.

PARKER, D.R.; WEISS, S.T.; TROISI, R.; CASSANO, P.A.; VOKONAS, P.S.; LANDSBERG, L. Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.58, p.129 – 136, 1993.

PARRY-BILLINGS, M.; NEWSHOLME, E.A. The possible role of glutamine substrate cycles in skeletal muscle. Biochem. J., London, v.279, n. Pt 1, p.327-328, 1991.

PEDERSEN, S.B.; BORGLUM, J.D.; SCHMITZ, O.; BAK, J.F.; SORENSEN, N.S.; RICHELSEN, B. Abdominal obesity is associated with insulin resistance and reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle. Metabolism, Philadelphia, v.42, p.998-1005, 1993.

PELLEYMOUNTER, M.A.; CULLEN, M.J.; BAKER, M.B.; HECHT, R.; WINTERS, D.; BOONE, T.; COLLINS, F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science, New York, v.269, p.540-543, 1995.

PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R.P.; KLOPFER, M.; PERROTI, A.C.; CAMPOS, P.L.; SAWADA, L.A.; COSTA, S.R.; LANCH JR., A.H. Different intensities of physical activities with or without hypocaloric diet: effects on body composition, food consumption and plasmatic profile in obese women. Med. Sci. Sports Exerc., Madison, v.30, p.S238, 1998.

PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R.P.; KLOPFER, M.; SAWADA, L.A.; SANTOS, R.; VIEIRA, P.; CAMPOS, P.L.; LANCH JR., A.H. Obesidade e suas Implicações – Ação da Atividade Física e Controle Nutricional. Rev. Bras. Nutr. Clin., São Paulo, v.14, p.9-17, 1999a (apêndice 6).

PEREIRA, L.O.; KLOPFER, M.; VIEIRA, P.; FRANCISCHI, R.P.; CAMARGO, R.S.; FREITAS, C.; SAWADA, L.; CAMPOS, P.; LANCH JR., A.H. The evaluation of the best strategy to increase muscle mass and improve health in obese women. Proc. Nutr. Soc., Cambridge, v.59, p.99A [oral presentation], 1999b.

PEREIRA, L.O.; MARQUEZI, L.M.; SAWADA, L.A.; FRANCISCHI, R.P.; KLOPFER, M.; FREITAS, C.S.; VIEIRA, P.; COSTA, A.S.; SILVA, H.A.R.; HEIDOF, R.; PIRES, I.S.O.; COLLI, C.; LANCH JR., A.H. Estudo da intolerância à glicose em ratos obesos a partir de dieta rica em lipídeo. In: V Congresso da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN), São Paulo, 1999c. Livro de resumos, p. 71.

PEREIRA, L.O.; LANCH JR., A.H. Effect of Insulin and Contraction Up on Glucose Transport in Skeletal Muscle. Physiol. Behav., New York, 2002 (submetido a publicação-apêndice 2).

PEYRON-CASO, E.; TAVERNA, M.; GUERRE-MILLO, M.; VÉRONÈSE, A.; PACER, N.; SLAMA, G.; RIZKALLA, S.W. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids up-

regulate plasma leptin in insulin-resistance rats. J. Nutr., Bethesda, v.132, n.8, p.2235-2240, 2002.

PICARD, F.; BOIVIN, A.; LALONDE, J.; DESHAIES, Y. Resistance of adipose tissue lipoprotein lipase to insulin action in rats fed an obesity-promoting diet. Am. J. Physiol., Baltimore, v.282, p.E412-418, 2002.

PIKE, M. Industrial nutrition. MacDonald; London, 1950.

POPKIN, B.M.; DOAK, C.M. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. Nutr. Rev., México, v.56, p.106-114, 1998.

PRENTICE, A.M. Manipulation of dietary fat and energy density and subsequent effects on substrate flux and food intake. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.67S, p.535S-541, 1998.

QUON, M.J. Limitations of the Fasting Glucose to Insulin Ratio as an Index of Insulin Sensitivity. J. Clin. Endocrinol. Metab., Springfield, v.86, p.4615 – 4617, 2001.

RAHEJA, B.S.; SADIKOT, S.M.; PHATAK, R.B.; RAO, M.B. Significance of the N-6/N-3 ratio for insulin action in diabetes. Ann. N.Y. Acad. Sci., New York, v.683, p.258 – 271, 1993.

RANDLE, P.J.; HALES, C.N.; GARLAND, P.B.; NEWSHOLME, E.A. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet, Barcelona, v.6, p.785-789, 1963.

REEVES, P.G.; NIELSEN, F.H.; FAHEY JR., 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. J. Nutr., Bethesda, v.123, n.11, p.1939-1951, 1993.

REEVES, W.G. Insulin antibody determination: theoretical and practical considerations. Diabetologia, Heidelberg, v.24, p.399-403, 1983.

ROBINSON, K.A.; SENS, D.A.; BUSE, M.G. Pre-exposure to glucosamine induces insulin resistance of glucose transport and glycogen synthesis in isolated rat skeletal muscles. Diabetes, New York, v.42, p.1333 – 1346, 1993.

ROCCHINI, A.P.; MARKER, P.; CERVENKA, T. Time course of insulin resistance associated with feeding dogs a high-fat diet. Am. J. Physiol., Baltimore, v.272, n.35, p.E147-154, 1997.

ROLLS, B.J.; SHIDE, D.J. The influence of dietary fat on food intake and body weight. Nutr. Rev., México, v.50, p.283-290, 1992.

ROMIEU, I.; WILLETT, W.C.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; SAMPSON, L.; ROSNER, B.; HENNEKENS, C.H.; SPEIZER, F.E. Energy intake and other determinants of relative weight. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.47, p.406 – 412, 1988.

ROTHWELL, N.J.; STOCK, M.J. The cafeteria diet as a tool for studies of thermogenesis. J. Nutr., v.118, n.8, p.925-928, 1988.

SCHEEN, A.J.; PAQUOT, N.; LEFÈBVRE, P.J. Glucotoxicity and lipotoxicity, two implicated accomplices in the vicious circle of type 2 diabetes. Rev. Med. Liege, Liege, v.54, n.6, p.535-538, 1999.

SCHULZ, L.O.; SCHOELLER, D.A. A compilation of total daily energy expenditures and body weights in healthy adults. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.60, p.676-681, 1994.

SCHUTZ, Y. Macronutrients and Energy Balance in Obesity. Metabolism, Philadelphia, v.44, n.9, p.7-11, 1995.

SCLAFANI, A.; SPRINGER, D. Dietary obesity in adult rats: similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. Physiol. Behav., New York, v.17, p.461-471, 1976a.

SCLAFANI, A.; SPRINGER, D.; KLUGE, L. Effect of quinine adulteration on the food intake and body weight of obese and non-obese hypothalamic hyperphagic rats. Physiol. Behav., New York, v.16, p.631-640, 1976b.

SCLAFANI, A. Dietary obesity models. In: Björntorp, P.; Brodoff, B. N. Obesity. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992, p. 241-248.

SEGUÉS, T.; SALVADO, J.; AROLA, L.; ALEMANY, M. Long-term effects of cafeteria diet feeding on young wistar rats. Biochem. Mol. Biol. Int., New York, v.22, p.321-328, 1994.

SEIDELL, J.C. Obesity insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic? In: Diet and the metabolic syndrome – International Symposium, Ystad (Sweden), 1999. Livro de resumos, p.20.

SMITH, S.R.; DE JONGE, L.; ZACHWIEJA, J.J.; ROY, H.; NGUYEN, T.; ROOD, J.C. WINDHAUSER, M.M.; BRAY, G.A. Fat and carbohydrate balances during adaptation to a high-fat. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.71, p.450-457, 2000.

SOLINI, A.; BONORA, E.; BONADONNA, R.; CASTELLINO, P.; DEFRONZO, R.A. Protein Metabolism in Human Obesity: Relationship with Glucose and Lipid Metabolism and with Visceral Adipose Tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab., Springfield, v.82, p.2552 – 2558, 1997.

STAMLER, R.; STAMLER, J.; RIEDLINGER, W.F.; ALGERA, G.; ROBERTS, R.H. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. JAMA, Chicago, v.240, n.15, p.1607-1610, 1978.

STANSBIE, D.; BROWNSEY, R.W.; CRETAAZ, M.; DENTON, R.M. Acute effects in vivo of anti-insulin serum on rates of fatty acid synthesis and activities of acetyl-coenzyme A carboxylase and pyruvate dehydrogenase in liver and epididymal adipose tissue of fed rats. Biochem. J., London, v.160, p.413-416, 1976.

STEIN, D.T.; STEVENSON, B.E.; CHESTER, M.W.; BASIT, M.; DANIELS, M.B.; TURLEY, S.D. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. J. Clin. Invest., New Haven, v.100, p.398-403, 1997.

STEPHENS, D.N. Does the Lee Obesity Index Measure General Obesity? Physiol. Behav., New York, v.25, p.313-315, 1980.

STORLIEN, L.H.; JAMES, D.E.; BURLEIGH, K.M.; CHISHOLM, D.J.; KRAEGEN, E.W. Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats. Am. J. Physiol., Baltimore, v.251, n.14, p.E576-583, 1986.

STORLIEN, L.H.; KRAEGEN, E.W.; CHISHOLM, D.J.; FORD, G.L.; BRUCE, D.G.; PASCOE, W.S. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. Science, New York, v.237, n.4817, p.885-888, 1987.

STORLIEN, L.H.; JENKINS, A.B.; CHISHOLM, D.J.; PASCOE, W.S.; KHOURI, S.; KRAEGEN, E.W. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats – relationship to muscle triglyceride and ω -3 fatty acids in muscle phospholipid. Diabetes, New York, v.40, p.280-289, 1991.

STORLIEN, L.H.; OAKES, N.D.; PAN, D.A.; KUSUNOKI, M.; JENKINS, A.B. Syndrome of insulin resistance in the rat-inducement by diet and amelioration with benfluorex. Diabetes, New York, v.42, p.457-462, 1993.

STORLIEN, L.H.; BAUR, L.A.; KRIKETUS, A.D.; PAN, D.A.; COONEY, G.J.; JENKINS, A.B.; CALVERT, G.D.; CAMPBELL, L.V. Dietary fats and insulin action. Diabetologia, Heidelberg, v.39, p.621-631, 1996a.

STORLIEN, L.H.; PAN, D.A.; KRIKETOS, A.D.; O'CONNOR, J.; CATERSON, I.D.; COONEY, G.J.; JENKINS, A.B.; BAUR, L.A. Skeletal muscle membrane lipids and insulin resistance. Lipids, Chicago, v.31S, p.S261-265, 1996b.

STORLIEN, L.H.; KRIKETOS, A.D.; JENKINS, A.B.; BAUR, L.A.; PAN, D.A.; TAPSELL, L.C.; CALVERT, G.D. Does dietary fat influence insulin action? Ann. N.Y. Acad. Sci., New York, v.827, p.287 – 301, 1997.

STRAUSS, R. Childhood obesity. Curr. Probl. Pediatr., Chicago, v.29, n.1, p.1-29, 1999.

STRICKER-KRONGRAD, A.; CUMIN, F.; BURLET, C.; BECK, B. Hypothalamic neuropeptide Y and plasma leptin after long-term high-fat feeding in the rat. Neurosci. Lett., Clare, v.254, n.3, p.157-160, 1998.

STUNKARD, A.J.; WADDEN, T.A. Psychological aspects of human obesity. In: Björntorp, P.; Brodoff, B. N. Obesity. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992, p.352-360.

SWINBURN, B.; RAVUSSIN, E. Energy balance or fat balance? Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.57S, p.766S-771, 1993.

TAGLE, M. A. Nutrição. Trad. I. S. Martins, Artes Médicas, São Paulo, 1981.

TAKAHASHI, Y.; IDE, T. Effect of dietary differing in degree of unsaturation on gene expression in rat adipose tissue. Ann. Nutr. Metab., Basel, v.43, n.2, p.86-97, 1999.

TAKEUCHI, H.; MATSUO, T.; TOKUYAMA, K.; SHIMOMURA, Y.; SUZUKI, M. Diet-induced thermogenesis is lower in rats fed a lard diet than in those fed a high oleic safflower oil diet, a safflower oil diet or a linseed oil diet. J. Nutr., Bethesda, v.125, n.4, p.920-925, 1995.

TAKEUCHI, H.; MATSUO, T.; TOKUYAMA, K.; SUZUKI, M. Effect of dietary fat type on beta-oxidation of brown adipose tissue and Na⁺ channel density of brain nerve membrane in rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol., Osaka, v.42, n.2, p.161-166, 1996.

TRAXINGER, R.R.; MARSHALL, S. Role of amino acids in modulating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. J. Biol. Chem., Baltimore, v.264, p.20910-20916, 1989.

TRAXINGER, R.R.; MARSHALL, S.L. Coordinated regulation of Glutamine: Fructose-6-phosphate amidotransferase activity by insulin, glucose, and glutamine. J. Biol. Chem., Baltimore, v.266, n.16, p.10148-10154, 1991.

TREMBLAY, A.; ALMÉRAS, N.; BOER, J.; KRANENBARG, E. K.; DESPRÉS, J.P. Diet composition and postexercise energy balance. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.59, p.975-979, 1994.

VAN AMELSVOORT, J.M.M.; VAN DER BECK, A.; STAM, J.J.; HOUTSMULLER, U.M.T. Dietary influence on the insulin function in the Epididymal fat cell of the wistar rat. I- Effect of type of fat. Ann. Nutr. Metab., Basel, v.32, p.138-148, 1988.

WAKE, S.A.; SOWDEN, J.A.; STORLIEN, L.H.; JAMES, D.E.; CLARK, P.W.; SHINE, J.; CHISHOLM, D.J.; KRAEGEN, E.W. Effects of exercise training and dietary manipulation on insulin-regulatable glucose-transporter mRNA in rat muscle. Diabetes, New York, v.40, p.275 – 279, 1991.

WATARAI, T.; KOBAYASHI, M.; YAKAT, Y.; SASAOKA, T.; IWASAKI, M.; SHIGETA, Y. Alteration of insulin-receptor kinase activity by high fat feeding. Diabetes, New York, v.37, p.1397-1404, 1988.

WEBSTER, W.W.; STINSON, S.F.; WONG, W.H. Manual procedure for direct microassay of serum glucose by use of 0 - toluidine, and its adaptation to the SMA 12-60 AutoAnalyzer. Clin. Chem., Washington, v.17, p.1050 – 1054, 1971.

WEINSIER, R.L.; HUNTER, G.R.; HEINI, A.F.; GORAN, M.I.; SELL, S.M. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. Am. J. Med., New York, v.105, n.2, p.145-150, 1998.

WEISS, L.; GREEP, R.O. Histology. McGraw Hill, 4a. ed., New York, 1977.

WELLE, S.; BARNARD, R.R.; STATT, M.; AMATRUDA, J.M. Increased protein turnover in obese women. Metabolism, Philadelphia, v.41, n.9, p.1028-1034, 1992.

WELLE, S.; STATT, M.; BARNARD, R.; AMATRUDA, J.M. Differential effect of insulin on whole-body proteolysis and glucose metabolism in normal-weight, obese, and reduced-obese women. Metabolism, Philadelphia, v.43, n.4, p.441-445, 1994.

WEST, D.B.; YORK, B. Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.67, p.505S-512, 1998.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes mellitus: report of a WHO study group. Technical Report Series, v. 727, Geneva, 1985.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Technical Report Series, v.797, Geneva, 1990.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series, v.854, Geneva, 1995.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity – preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 1998.

WILDEY, M.B.; PAMPALONE, S.Z.; PELLETIER, R.L.; ZIVE, M.M.; ELDER, J.P.; SALLIS, J.F. Fat and sugar levels are high in snacks purchased from student stores in middle schools. J. Am. Diet. Assoc., Baltimore, v.100, p.319-322, 2000.

WILLET, W. Is dietary fat a major determinant of body fat? Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v.67, p.556S-562, 1998.

WILKES, J.J.; BONEN, A.; BELL, R.C. A modified high-fat diet induces insulin resistance in rat skeletal muscle but not adipocytes. Am. J. Physiol., Baltimore, v.275, n.38, p.E679-686, 1998.

YKI-JÄRVINEN, H. Glucose toxicity. Endocr. Rev., Baltimore, v.13, n.3, p.415-431, 1992.

YKI-JÄRVINEN, H.; VIRKAMÄKI, A.; DANIELS, M.C.; MCCLAIN, D.; GOTTSCHALK, W.K. Insulin and glucosamine infusions increase O-linked N-acetylglucosamine in skeletal muscle proteins in vivo. Metabolism, Philadelphia, v.47, n.4, p.449-455, 1998.

YORK, D.A. Genetic models of animal obesity. In: Björntorp, P.; Brodoff, B. N. Obesity. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992, p. 233-240.

YOSHIOKA, K.; YOSHIDA, T.; KONDO, M. Brown adipose tissue thermogenesis and metabolic rate contribute to the variation in obesity among rats fed a high fat diet. Jpn. J. Physiol., Kyoto, v.42, n.4, p.673-680, 1992.

ZHANG, W.M.; KUCHÁR, S.; MOZES, S. Body fat and RNA content of the VMH cells in rats neonatally treated with monosodium glutamate. Brain Res. Bull., Elmsford, v.35, n.4, p.383-385, 1994.

ZIERATH, J.R. In vitro studies of human skeletal muscle: Hormonal and metabolic regulation of glucose transport. Acta Physiol. Scand., Stockholm, v.155, p.S626, 1995.

ZIERATH, J.R.; HOUSEKNECHT, K.L.; GNUDI, L.; KAHN, B.B. High-fat feeding impairs insulin-stimulated GLUT-4 recruitment via an early insulin-signaling defect. Diabetes, New York, v.46, p.215-223, 1997.

8. RESUMOS

FRANCISCHI, R.P.; SANTOS, R.C.; VIEIRA, P.; FREITAS, C.S.; KLOPPER, M. PEREIRA, L.O.; SAWADA, L.A.; CAMPOS, P.L.; LANCHÁ JR., A. H. Effects of exercise on dietary composition, metabolism and body composition of Brazilian obese women. Scand. J. Nutr., Lund, v.43, n.34S, p.40S [oral presentation] 1999b.

KLOPPER, M.; FRANCISCHI, R.; CAMARGO, R.; VIEIRA, P.; OQUENDO, L.; FREITAS, C.S.; SAWADA, L.; CAMPOS, P.; LANCHÁ JR., A.H. Moderate energy restriction with or without aerobic exercise: a comparison of three methods. In: Diet and the metabolic syndrome – International Symposium, Ystad (Sweden), 1999. Livro de resumos, p.65.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; KLOPPER, M.; PERROTI, A. C.; CAMPOS, P. L.; SAWADA, L. A.; COSTA, S. R.; LANCHÁ JR., A. H. Different intensities of physical activities with or without hypocaloric diet: effects on body composition, food consumption and plasmatic profile in obese women. Med. Sci. Sports Exerc., Madison, v.30, p.S238, 1998.

PEREIRA, L.O.; KLOPPER, M.; VIEIRA, P.; FRANCISCHI, R.P.; CAMARGO, R.S.; FREITAS, C.; SAWADA, L.; CAMPOS, P.; LANCHÁ JR., A.H. The evaluation of the best strategy to increase muscle mass and improve health in obese women. Proc. Nutr. Soc., Cambridge, v.59, p.99A [oral presentation], 1999b.

PEREIRA, L.O.; MARQUEZI, L.M.; SAWADA, L. A.; FRANCISCHI, R. P.; KLOPPER, M.; FREITAS, C.S.; VIEIRA, P.; COSTA, A.S.; SILVA, H.A.R; HEIDOF, R.; PIRES, I.S.O.; COLLI, C.; LANCHÁ JR, A. H. Estudo da intolerância à glicose em ratos obesos a partir de dieta rica em lipídeo. In: V Congresso da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN), São Paulo, 1999c. Livro de resumos, p. 71.

9. APÊNDICE

Apêndice 1: Parecer da Comissão de Ética na Experimentação Animal do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas.

Apêndice 2: PEREIRA, L.O.; LANCHÁ JR., A.H. Effect of Insulin and Contraction Upon Glucose Transport in Skeletal Muscle. Physiol. Behav., New York, 2002 (submetido a publicação).

Apêndice 3: FRANCISCHI, R. P.; KLOPFER, M.; PEREIRA, L.O.; CAMPOS, P.L.; SAWADA, L. A.; SANTOS, R.; VIEIRA, P.; LANCHÁ JR., A. H. Efeito da intensidade da atividade física e da dieta hipocalórica sobre consumo alimentar, a composição corporal e a colesterolemia em mulheres obesas. Rev. Bras. Nutr. Clin., São Paulo, v.14, p.1-8, 1999a.

Apêndice 4: FRANCISCHI, R.P.; PEREIRA, L.O.; FREITAS, C.S.; KLOPFER, M.; SANTOS, R.C.; VIEIRA, P.; LANCHÁ JR., A.H. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. Rev. Nutr., Campinas, v.13, p.17-28, 2000.

Apêndice 5: 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., São Paulo, v.15, p.117-140, 2001a.

Apêndice 6: PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R. P.; KLOPFER, M.; SAWADA, L. A.; SANTOS, R.; VIEIRA, P.; CAMPOS, P.L.; LANCHÁ JR., A. H. Obesidade e suas Implicações – Ação da Atividade Física e Controle Nutricional. Rev. Bras. Nutr. Clin., São Paulo, v.14, p.9-17, 1999a.

Apêndice 7: PEREIRA, L.O.; MARQUEZI, M.L.; LANCHÁ JR., A.H. Reposição Hídrica. In: Lancha Jr., A.H. Nutrição e metabolismo aplicado à atividade motora. Ed. Atheneu, São Paulo, 2002, p95-130.

**Title: EFFECT OF INSULIN AND CONTRACTION UP ON GLUCOSE
TRANSPORT IN SKELETAL MUSCLE**

Authors: Luciana Oquendo Pereira¹

Antonio Herbert Lancha Junior¹

¹: Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Biologia

Departamento de Biologia Funcional e Molecular

Campinas, São Paulo

Mailing address:

Luciana Oquendo Pereira

Universidade de São Paulo

Escola de Educação Física e Esporte

Departamento de Biodinâmica

Av. Prof. Mello Moraes, 65

05508-900 Cidade Universitária

São Paulo-SP

Phone: 55 11 3091 3136

Fax: 55 11 3813 5921

Email: lanchajr@hotmail.com

Running head: contraction and insulin in glucose transport

Acknowledgments: We are indebted to Dr. John O. Holloszy for the over view and also for valuable suggestions. We are gratefully acknowledge our colleagues Rachel Pamfilio de Francischi, Letícia Aiko Sawda, André dos Santos Costa, Marcelo Luis Marquezi, Hamilton Roschel, Camila Freita, Marília Sealender for helpful discussions and also to FAPESP (Grant numbers: 96/0868-6 and 98/00187-1) for the support.

Table of Contents

Abstract	4
1. Glucose Transport Characteristics	5
2. Insulin and Glucose Uptake.....	10
3. Effect of Muscle Contraction Activity on Glucose Uptake.....	13
3.1 Effect of Endurance Exercise on Glucose Uptake.....	23
3.2 Effect of Resistance Exercise on Glucose Uptake.....	33
4. Conclusion.....	37
References.....	39

Abstract

PEREIRA, L.O., A.H. LANCHI JR. Effect of insulin and contraction up on glucose transport in skeletal muscle. *PHYSIOL BEHAV* 00 (00) 000-000, 0000.-The major glucose transporter protein expressed in skeletal muscle is GLUT4. Both muscle contraction and insulin induce translocation of GLUT4 from the intracellular pool to the plasma membrane. The intracellular pathways that lead to contraction- and insulin-stimulated GLUT4 translocation seem to be different, allowing the attainment of a maximal effect when acting together. Insulin utilizes a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent mechanism, whereas the exercise signal may be initiated by calcium release from the sarcoplasmic reticulum or from autocrine- or paracrine-mediated activation of glucose transport. During exercise skeletal muscle utilizes more glucose than when at rest. However, endurance training leads to decreased glucose utilization during sub-maximal exercise, in spite of a large increase in the total GLUT4 content associated with training. The mechanisms involved in this reduction have not been totally elucidated, but appear to cause the decrease of the amount of GLUT4 translocated to the plasma membrane by altering the exercise-induced enhancement of glucose transport capacity. On the other hand, the effect of resistance training is controversial. Recent studies, however, demonstrated the improvement in insulin sensitivity correlated with increasing muscle mass. New studies should be designed to define the molecular basis for these important adaptations to skeletal muscle. Since during exercise the muscle may utilize insulin-independent mechanisms to increase glucose uptake, the mechanisms involved should provide important knowledge to the understanding and managing peripheral insulin resistance.

Text pages

1. Glucose Transport Characteristics

Mammals are able to maintain glucose homeostasis under the most different conditions. A disturbance in this balance will lead to diseases such as obesity, diabetes mellitus and cardiovascular disorders. A unique glucose transport system in the muscle and adipose tissue makes possible achievement, within minutes, of a 10 to 40-fold increase in glucose uptake [1].

Glucose does not freely permeate the plasma membrane, and the cellular uptake of this nutrient is accomplished by membrane-associated carrier proteins. These glucose carriers may be divided into two groups: GLUT - facilitative glucose transporters and SGLT1 - sodium dependent transporters. The SGLT1 are located in the small intestine and have higher affinity with fructose in the absence of sodium. However, when sodium is present, the sodium dependent transport is activated, increasing the affinity of the transporter with glucose, transporting it against its concentration gradient. Facilitative glucose carriers (GLUT) accelerate the transport of glucose down its concentration gradient [2]. Subtypes of GLUT have been described in mammalian tissues and are listed in Table 1.

Table 1

Skeletal muscle contains three glucose transporters (GLUT1, 4 and 5). Evidence indicates that GLUT4 translocation to the cell surface is the major mechanism responsible of regulated glucose uptake in this tissue. Insulin and muscle contractions are the most important stimuli for GLUT4 mobilization from the intracellular storage compartment to the plasma membrane. Nevertheless, other factors like hypoxia, catecholamines and glucocorticoids can alter this mobilization. Contraction and insulin cause increases in the maximal velocity of glucose transport [4-6] through three mechanisms: 1) a conformational alteration in cell surface glucose transporter leading to

increased transport activity; 2) increase in the number of GLUT4 in the plasma membrane; and 3) rapid synthesis of new transporters [1,7].

Insulin and muscle contractions activate the glucose transport via two distinctive pathways in the skeletal muscle. There are three pieces of evidence that demonstrate the participation of these pathways. In the first, the maximal effects of insulin and contraction are additive [6,8,9]. In the second, there is evidence that glucose transport stimulated by contraction is not impaired in the muscles of obese rats [10], neither in fat-fed rats [11], even though these rats present severe insulin resistance. The last evidence is that it is possible to selectively inhibit insulin stimulation without interfering with contraction stimulation [12]. Gao *et al.* [8] have suggested that the increase in glucose uptake due to insulin plus contraction stimulation is a result of the enhancement in the number of GLUT4 in the plasma membrane. On the other hand, Nesher *et al.* [6] propose that this augmented glucose uptake during insulin and contraction stimulation, are consistent with the hypothesis that insulin regulates the number of hexose units in the plasma membrane while contraction influences their function.

Thus, some studies have been developed with the purpose of explaining the two different mechanisms that stimulate glucose transport due to the action of insulin and muscle contraction. One hypothesis is that there are two separate pools of GLUT4 in the skeletal muscle. GLUT4 from one pool is thus translocated by the action of insulin but not of contraction, whereas GLUT4 from another pool is translocated by contraction stimulation, but not by insulin [13]. Ploug *et al.* [14] studied the effects of insulin stimulation and muscle contraction on the subcellular distribution of GLUT4 in skeletal muscle on a preparation of single whole fibers from the rat soleus. The authors used whole mounts of muscle fibers in immunofluorescence and the preembedding technique used for immunogold electron microscopy. It provides global views of the staining from

one end of a fiber to the other and from one side to the other through the core of the fiber. By examining muscle fibers as whole mounts, the authors found that GLUT4, in basal fibers, is distributed all along the muscle fibers, and is present both at the surface (68% of total GLUT4) and in the core (32%) of the fibers. They also showed GLUT4 to be in two kinds of depots: large elements (including multivesicular endosomes associated with the Golgi complex), which include ~23% of total GLUT4, surround the nuclei and form long rows between the nuclei and in the core of the fibers; and small elements (tubulovesicular structures), which comprise ~77% of total GLUT4, are found throughout the fibers. The small GLUT4 depots are seen throughout the fibers. They are not associated with the Golgi complex but ~52% appear to be associated with transferrin receptor (TfR) endosomes. The subcellular fraction experiments demonstrated that insulin stimulation results in translocation of GLUT4 with a minimal effect, if any effect at all, on TfR. In contrast, contractions result in a substantial translocation of both GLUT4 and TfR. This indicates that insulin recruits GLUT4-positive/TfR-negative vesicles, whereas contraction recruit GLUT4-positive/TfR-positive vesicles. These data are in agreement with the notion that insulin and contractions recruit GLUT4 from different intracellular pools.

Another explanation for the additive stimulation exerted by insulin and contraction is that some proteins located at the surface of the GLUT4 storage vesicle regulated the process. Some authors postulate that some of these proteins like gp160 [15] translocate exactly as does GLUT4 in response to insulin and exercise. Kristiansen *et al.* [16] showed that GLUT4 and VAMP2 translocate to the sarcolemma in human skeletal muscle in response to exercise. In contrast, other proteins such as Rab-4 are stimulated only by insulin [17,18]. Some studies demonstrated that muscle glucose uptake is more sensitive and responsive to insulin after chronic or acute exercise. The

interaction between exercise and maximal insulin stimulus has not been totally elucidated. Mikines *et al.* [19] have reported that insulin sensitivity and responsiveness are increased 48 h but not 5 days after 1 h of moderate exercise in young untrained men [19] and 15 h after exercise in trained men [20]. King *et al.* [21] studied young athletes who stopped exercise for 16 days, the authors did not find an increase in insulin responsiveness at this time. In the study carried out by Mikines *et al.* [19] they did not observe any effect of insulin on the activation of the glycogen synthase. On the other hand, Devlin and Horton [22] found that glycogen synthase activity was sensitive to insulin stimulation. Thus, the synthase I fraction was increased after insulin infusion. Mikines *et al.* [19,20]; however, obtained muscle biopsies at the more physiological insulin concentration of 40 and 100 $\mu\text{U/ml}$, whereas others [21,22] have generally raised plasma insulin to 2,000 $\mu\text{U/ml}$. Bourey *et al.* [23] showed that in lean healthy young men a strenuous bout of exercise does not result in an increase in the rate of glucose disposal in response to a maximal insulin stimulus during an euglycemic clamp started 30 min after exercise. However, when the exercise was superimposed on hyperinsulinemia, a large increase in glucose uptake, which reversed rapidly when the exercise was stopped, was observed. These results suggest that a maximal insulin stimulus by itself does not elicit the highest attainable rate of glucose uptake. It also suggests that glucose transport is not rate limiting for glucose disposal in maximally insulin-stimulated resting muscles in humans and that exercise does not increase the rate of glucose disposal by further stimulating glucose transport. If this were the case, the stimulating effect of muscle contractions on glucose transport would have to be lost extremely rapidly, given that results demonstrated a rapid decline of glucose uptake when the exercise was stopped. However, it has already been shown that after a single bout of exercise the glucose transporters remain in the cell surface membrane for some

hours before returning to the intracellular pool [2]. Thus, the authors suggest that the increase in glucose uptake caused by exercise was mediated primarily by a large increase in the blood flow to the working muscles with a decrease in the arteriovenous glucose concentration difference and a concomitant increase in the concentration of glucose in the interstitial fluid to which the muscle cells were exposed. The authors concluded that glucose availability limits the rate of glucose disposal in response to a maximal insulin stimulus in resting subjects and also that the increase in glucose uptake in response to superimposed exercise is primarily due to an increase in glucose availability. Actually, Coggan *et al.* [24] also demonstrated that when plasma glucose availability is maintained by carbohydrate ingestion, trained cyclists can utilize plasma glucose at very high rates (half the total carbohydrate oxidation) during the later stages of exercise to fatigue (last 30 min). Perhaps, at this point in time the glucose availability was essential in order to promote greater glucose oxidation.

Exercise-trained individuals have normal plasma glucose levels despite a reduced insulin response after both oral and intravenous tolerance tests [25-27]. However, it has been suggested that the last bout of exercise may be responsible for much of the improvement in insulin action that has previously been attributed to training [26]. Using the hyperglycemic clamp procedure, Kirwan *et al.* [28] showed that an acute bout of exercise to exhaustion increased pancreatic insulin secretion during the early phase (0-10min) of hyperglycemic stimulus and appeared to increase insulin secretion and clearance during the late phase (15-180min). However, the marked difference in exercise intensity, total work, mode of exercise between the two studies, may explain the different results.

2. Insulin and Glucose Uptake

The most important physiological effect of insulin is the stimulation of glucose transport in various tissues. Insulin stimulation seems to be the first step starting a sequence of reactions that provoke GLUT4 translocation in the muscle and in the adipose tissue. Insulin binding to the extracellular α -subunit of the insulin receptor located at the plasma membrane, resulting in the autophosphorylation of tyrosine residues in the β -subunit followed by the activation of a tyrosine kinase intrinsic to the β -subunit. The receptor kinase then tyrosine phosphorylates non-receptor proteins, including the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) [29]. The usual consequence of tyrosine phosphorylation is to create on the substrate a new binding site, specificity of which is defined by the amino acids immediately surrounding the phosphotyrosine. Thus, phosphorylated IRS-1 that binds with high affinity with *src*-homology 2 (SH2) domains recruits cellular proteins to the newly created phosphotyrosine site. Activation of catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3-kinase) occurred due to the association of SH2 domains located in this enzyme with IRS-1. Consequent to recruitment these signaling elements undergo activation, either directly because of the binding per se or after additional phosphorylation. The phosphotyrosine-induced recruitment of these multiple signal generators diversifies the initial signal and sets up independent, parallel signaling pathways flowing into the cell interior [30]. PI 3-kinase seems to play an important role in intracellular signaling events that lead to GLUT4 mobilization [31]. Wojtaszewski *et al.* [32] demonstrated that inhibition of PI 3-kinase with Wortmannin inhibits glucose uptake and transport in skeletal muscle. Some authors suggest that at this point it is possible that glycosylation of some proteins involved in the glucose uptake mechanism occur, resulting in glucose intolerance [33,34].

Recently, there has been significant progress in the determination of the signaling processes involving insulin action. The identification of some SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) attachment protein receptors) proteins helped to explain how vesicle traffic is regulated. It is known that some SNARE proteins (VAMP2, Syntaxin4, SNAP25, and Munc18) regulate the docking and fusion of GLUT4 vesicles with the plasma membrane [35,36]. However, the precise role of these proteins has to be elucidated, to confirm this hypothesis.

Some authors have suggested that insulin is also required in order to activate glucose transport by muscle contraction. It has been proposed that permissive amounts of insulin are needed for the activation of this transport. A study carried out by Wallberg-Henriksson *et al.* [37], investigated contraction-stimulated glucose transport in severely diabetic rats, acutely insulin deficient rats and control rats. The rate of 3-*O*-methylglucose transport after contractile activity was less than one-half as great in muscle of the diabetic rats in comparison with the control group. Two explanation for these results seemed possible: 1) a permissive effect of insulin is needed for development of the full effect of contractile activity on glucose transport; and 2) sustained insulin deficiency results in a reduced capacity for glucose transport. In the attempt to distinguish these possibilities, Wallberg-Henriksson *et al.* [37] examined the effect of a very high concentration of insulin on glucose transport. As in the case of contractile activity, the rate of 3-*O*-methylglucose transport was less than one-half as big in muscles of diabetic rats in comparison with muscles of the control group after exposure to insulin. Because the concentration of insulin used was far above the amount needed to produce a maximal effect, this finding shows that responsiveness of muscle to insulin is reduced by sustained insulin deficiency. In keeping with thus data, Olefsky and Kobayashi [38] in studies on rats found that insulin deficiency results in a large

decrease in the $V_{\max}$ of 3-*O*-methylglucose transport into adipocytes. They hypothesized that insulin is a long-term regulator of the number of available adipocyte glucose transporters and that insulin deficiency results in a decrease in transporters. The finding that acute insulin deficiency did not affect the capacity to activate glucose transport further suggests that sustained insulin deficiency is necessary for the reduction in the glucose transport capacity to occur [37]. In this context, a possible explanation for the decreased contraction-stimulated glucose transport in diabetes rats, is that sustained insulin deficiency leads to a decrease in the number of available glucose transporters in skeletal muscle [39,40,41], and, as a consequence, maximal activation of glucose transport by insulin is reduced.

3. Effect of Muscle Contraction Activity on Glucose Uptake

Numerous studies have reported that, in the period following chronic or acute exercise, muscle glucose uptake is more sensitive and responsive to insulin, facilitating the resynthesis of glycogen stores. Both the effect on glucose uptake and the effect on glycogen metabolism have important implications in the acute regulation of glucose homeostasis, as well as in the chronic metabolic control [7].

During vigorous exercise, carbohydrate, in the form of muscle glycogen and blood glucose, is the primary energy source, whereas fatty acids play a secondary, carbohydrate-sparing role. The size of these glycogen stores plays a major role in determining how long vigorous endurance exercise can be performed if other causes of fatigue, such as dehydration or heat exhaustion, are avoided [41]. Accordingly, plasma glucose is an important fuel for the muscle during exercise; the glucose uptake is enhanced 10 to 20-fold during moderate to intense physical activity [43]. According to some studies [13,44,45], this increase in glucose uptake during muscle contraction is due to translocation of GLUT4 from the intracellular storage pool to the plasma membrane. Inasmuch as the blood flow is elevated during exercise, one could assume that the recruitment of GLUT4 to the plasma membrane would occur according to the increased delivery of insulin to the working muscle. However, some authors found that when muscle is contracted *in situ* in the absence of insulin, plasma membrane GLUT4 is increased to a degree similar to that present during exercise *in vivo* [8,10,46].

Kristiansen *et al.* [47], using a new technique that allows the measurement of both glucose transport and GLUT4 transporter number with only 300mg of wet muscle, demonstrated that submaximal exercise results in a progressive increase in sarcolemmal GLUT4 and glucose transport capacity (fig. 1).

Figure 1

Furthermore, exercise leads to increased sarcolemmal VAMP2 protein content in human skeletal muscle (fig. 2) [48].

Figure 2

The signals that skeletal muscle contractile activity generate that are responsible for an increased muscle GLUT4 protein concentration and stimulation of mitochondrial biogenesis are unknown at this time. Several intracellular signals have been assumed to constitute the “contraction signal”. The two proposed signals are: the adenylate cyclase-adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP) pathway [49] and alterations in the high-energy phosphate state of the skeletal muscle [50]. Yaspelkis *et al.* [51] studied chronic low-frequency electrical stimulation (for 3, 7, 14 and 28 days) in Sprague-Dawley rats, in the attempt to elucidate whether one or both of these potential signaling pathways were related to elevations in the skeletal muscle GLUT4 protein concentration. Five days after the surgery to introduce the electrode, electrical stimulation started and was held for 24 h after. GLUT4 protein concentration declined after 3 days of stimulation, returned to control group levels within 7 days, and then was substantially increased at 14 and 28 days of stimulation. These changes in GLUT4 protein concentration were inversely related to the high-energy phosphate state of the muscle and were directly related to the muscle adenylate cyclase activity. Although an increase in intracellular cAMP has not been demonstrated to directly stimulate protein synthesis in response to skeletal muscle contractile activity, cAMP has been found to be involved in gene expression in eukaryotic cells. The results suggest that both the high-energy phosphate state of the muscle and the adenylate cyclase-cAMP pathway may play an important role in the intracellular signaling that regulates the contraction-induced increase in skeletal muscle GLUT4 protein concentration.

Some investigators have manipulated the level of high-energy phosphates in the absence of muscle contractile activity with β -guanidinopropionic acid (β -GPA), that is a structural analog of creatine and reduces skeletal muscle creatine phosphate and ATP levels [52]. These studies demonstrated that consumption of a diet containing 1-2% β -GPA for 6-10 weeks increases oxidative capacity [53], GLUT4 protein concentration, and maximal insulin-stimulated 3-*O*-methylglucose transport in rat skeletal muscle [50].

Yaspelkis *et al.* [51] also demonstrated that declines in GLUT4 protein concentration occurred in parallel with the changes that have been observed for citrate synthase activity, an oxidative enzyme that normally responds to exercise training in a very similar manner as the GLUT4 protein. The reason for the initial decline in GLUT4 protein is unclear, especially because it has been reported that both GLUT4 mRNA and protein concentration increase the day after a prolonged bout of exercise [3,44,45]. The authors explained this decline in GLUT4 protein concentration due to the fact that chronic stimulation is a much more intensive stimulation than exercise training and may require some metabolic readjusting or remodeling of the skeletal muscle before GLUT4 protein can begin to increase. This possibility is supported by recent reports that demonstrated a significant reduction in skeletal muscle GLUT4 protein concentration before it recovered to preexercise levels as a result of intense bouts of eccentric exercise [54,55]. Kristiansen *et al.* [56] observed that the muscle GLUT4 protein content was decreased in the white gastrocnemius muscle as well as in the red gastrocnemius muscle of rats, 2 days after eccentric contraction. The decrease in total GLUT4 was reflected by decrease in GLUT in plasma membrane vesicles isolated from contraction stimulated muscle. The GLUT4 mRNA was also decreased in the white and red gastrocnemius muscle. Kirwan *et al.* [57] showed exercise that induces muscle trauma and soreness results in a marked decrease (37%) in insulin-mediated whole body glucose disposal.

Decreased insulin binding to skeletal muscle and interference with glucose transporter translocation to the plasma membrane are among the factors that may help explain the decrease in glucose uptake after exercise-induced muscle trauma. However, the magnitude of the decrease in whole body glucose disposal (37%) relative to the localized muscle trauma appears too great to be entirely accounted for by the actual damage to the muscle cells. Some systemic factor released as a result of the exercise-induced muscle trauma could possibly also play a role in inducing the insulin resistance. Some authors also demonstrated deficiency in glucose uptake after eccentric exercise evaluating by glycogen repletion. O'Reilly *et al.* [58] showed that muscle glycogen repletion is inhibited for up to 10 days after eccentric exercise. Costill *et al.* [59] also found significantly impaired glycogen resynthesis in muscle 72 h after eccentric exercise. They suggested that inflammatory cells compete with muscle for the available glucose and, thus, less glucose is available for storage. On the other hand, Kirwan *et al.* [57] in their study suggest that less glucose is available for storage because of impaired glucose uptake by the muscle. Finally, eccentric contraction also induced a decrease in the muscle GLUT4 gene transcription rate measured by nuclear run-on analysis. The functional consequence of this is a decreased contraction-induced muscle glucose transport due to decreased sarcolemmal GLUT4 protein content. The mechanism behind the decrease in GLUT4 gene transcription after eccentric contraction is unknown. Nevertheless, eccentric exercise involves lengthening of the muscle fibers as tension is developed and has been shown to produce pronounced and delayed muscle trauma. A number of investigators showed ultra-structural changes in skeletal muscle after eccentric exercise, including evidence of disrupted sarcomeres, Z-band streaming, necrotic fibers, increased lysosomal activity, and infiltration of damaged fibers by macrophages and /or mononuclear cells. After the monocytes enter the tissue

compartments, they mature into macrophages. Tumor necrosis factor- α is a cytokine produced primarily by activated macrophages, and it has been shown to cause transcriptional repression of the GLUT4 gene in 3T3-L1 adipocytes [60].

Detraining has been shown to reduce glucose tolerance and insulin action in both rats and humans [61]. However, there are conflicting results as to the mechanism responsible for the decrease in insulin sensitivity. Houmard *et al.* [61] have reported that 14 days of detraining resulted in a decrease in insulin action but not in muscle GLUT4 levels. Nevertheless, Neufer *et al.* [62] in rats and McCoy *et al.* [63] in humans have both shown that GLUT4 levels were decreased after 7 and 10 days of detraining, respectively. Vukovich *et al.* [64] also found a significant decline in insulin action in endurance-trained runners after 6 days of physical inactivity. The decline in insulin action, evidenced by a drop in the rate of glucose disposal, was accompanied by a 17% decrease in skeletal muscle content of GLUT4.

Considerable progress has been made in explaining the role of muscle contraction in increasing muscle GLUT4 content. However, not much is known about the intracellular signaling mechanisms that lead to GLUT4 mobilization in response to contractile activity. Current hypotheses include: a) activation of AMP kinase; b) increases in cytosolic calcium; and c) autocrine / paracrine mechanisms.

a) Many studies in various cell types have demonstrated that the activation of PI 3-kinase is necessary for the stimulation of GLUT4 translocation during insulin stimulation [65,66]. In contrast to insulin action, muscle contraction seems to have no effect on autophosphorylation of insulin receptor or on IRS-1 phosphorylation, or PI 3-kinase activation [31]. Wojtaszewski *et al.* [67] studied the effects of exercise and insulin on skeletal muscle glucose metabolism and insulin signaling in mice (MIRKO) lacking insulin receptors (IR) specifically in muscle. The authors showed that skeletal

muscle of MIRKO mice are severally insulin resistant for activation of glucose transport *in vitro* and glycogen synthase *in vivo*, and under some conditions, this is manifested by insulin resistance at the whole body level when challenged with exogenous glucose. However, the ability of exercise *in vivo* to increase skeletal muscle glucose transport, to increase glycogen synthase activity, and to enhance insulin-stimulated glucose transport is maintained in the absence of muscle IR and thus contributes to the ability of MIRKO mice to maintain normal or near normal glucose tolerance during normal free-living conditions. These data suggest that alternative, insulin-independent mechanisms also contribute to the maintenance of muscle glycogen levels in the MIRKO mice after physical exercise.

Some studies utilizing Wortmannin (a substance that blocks PI 3-kinase) did not find reduction in glucose transport in isolated rat muscle incubated and contracted *in vitro* [68-71]. In contrast to these findings, Wojtaszewski *et al.* [32] reported that of 1 μ M Wortmannin caused significant reduction (30 to 70%) in glucose transport and glucose uptake during muscle contraction induced by electrical stimulation. The authors suggested that this discrepancy between their and other results might have been arisen from the different methods adopted. In the other studies [68-70], although the same amount of the inhibitor was used, the muscles were incubated and studied *in vitro*. In the experiment carried out by Wojtaszewski *et al.* [32] the rats were anesthetized and prepared for perfusion of the drug. Besides that, the muscle was isometrically contracted by stimulation of the sciatic nerve. The authors also suggested a possible effect of Wortmannin through the PI 3-kinase-independent mechanisms; however, they did not exclude that the effect can be mediated through a subfraction of PI 3-kinase that is less sensitive to inhibition by Wortmannin.

Bergeron *et al.* [72] evaluated the effect of AMP-activated protein kinase (AMPK) activation by 1-beta-D-ribofuranoside (AICAR) on skeletal muscle glucose metabolism in rats. Activation of AMPK, along with a variable infusion of glucose to maintain euglycemia, caused 2-deoxy-D-glucose (2-DG) uptake to increase more than twofold without PI 3-kinase activation. Glucose uptake was also assessed in vitro incubating muscle either with AICAR (0.5mM) or insulin (20mU/ml) or both, in the presence or absence of Wortmannin (1 μ M). AICAR and insulin increased muscle 2-DG uptake rates by approximately 2- and 2.7 -fold, respectively, compared with basal rates. Combining AICAR and insulin led to a fully additive effect on muscle glucose transport activity. Wortmannin inhibited insulin-stimulated glucose uptake, but did not inhibit the AICAR-induced activation of glucose uptake. The authors also demonstrated that electrical stimulation led to an about threefold increase in glucose uptake over the basal rate, whereas no additive effect was found when AICAR and contraction were combined. This find suggests that AMPK may play an important role in exercise-induced increase in glucose activity. According to the results found by Kurth *et al.* [73] the increased glucose uptake observed with AMPK activation by AICAR in perfused rat hindlimb muscles is due to an increase in the translocation of GLUT4 to surface membranes. In agreement to that Ilhemann *et al.* [74] showed that glucose transport and activated protein kinase (AMPK) activity increased directly with force development. The authors suggest that AMPK activity is probably an essential determinant of contraction-induced glucose transport.

b) Muscle contraction is initiated by depolarization of the plasma membrane releasing calcium from the sarcoplasmic reticulum. The increase in cytoplasmic calcium has long been considered the mediator or initiator of contraction-stimulated glucose transport [75]. This hypothesis is supported by a wide body of evidence, including an

early study demonstrating that the increment in contraction-stimulated glucose transport was highly correlated with the frequency of contraction and not with the amount of work or tension developed [4]. However this fact is controversial, as Ilhemann *et al.* [74] concluded in their study that contraction-induced muscle glucose transport varies directly with force development and is not solely determined by stimulation frequency. According to Youn *et al.* [76], the only role of membrane depolarization would be the stimulation to release calcium from the sarcoplasmic reticulum. This study [76] utilized caffeine, an agent that causes calcium release from the sarcoplasmic reticulum without membrane depolarization. An increased glucose transport in the isolated rat epitrochlearis muscle was observed at Ca^{2+} concentrations too low to cause contraction. In agreement with the hypothesis proposed by Youn *et al.* [76] are the results found by Yu *et al.* [71] Membrane depolarization by increasing extracellular $[\text{K}(+)]$ caused increased 2-DG uptake. However, the $[\text{K}(+)]$ evoked increase was blocked by dantrolene, an inhibitor of calcium release from the sarcoplasmic reticulum. Youn *et al.* [76] also incubated muscles for 60 minutes with different concentrations of caffeine (2.5; 3.0; 4.5; 5.0 and 10mM). They found a significant enhancement in the uptake of 3-O-methyl-D-glucose at subcontraction caffeine concentrations.

It has been hypothesized that decreases in ATP and phosphocreatine are responsible for the activation of glucose transport during exercise, and not the intracellular calcium concentration. The limitation to distinguish these mechanisms appears when exercise, that influences all these mechanisms, is employed in the experiment. In an attempt to avoid this interference, Youn *et al.* [76] used both *N*-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide (W-7) and caffeine (2.5; 3.0; and 4.5mM) in an amount sufficient to stimulate calcium release from the reticulum in the absence of muscle contraction. In the case of W-7, the amount used (50 μM) was enough

to promote calcium release without altering either creatine phosphato or ATP concentration. In this specific situation, the authors also observed an enhanced glucose transport. In contrast, when they employed dantrolene, glucose transport in the skeletal muscle was blocked. These findings suggest that contraction-stimulated glucose transport is a calcium sensitive system. Some authors suggest that if calcium is involved in the regulation of glucose transport during exercise, calcium ions are not likely to directly activate this transport system. This is because cytoplasmic calcium concentration is elevated only for some mseconds after each muscle contraction, while glucose transport in the muscle may be increased for a considerable period of time after the contraction has ended. Therefore, the increase in cytoplasmic calcium seems to begin or facilitate the activation of intracellular signaling cascades that lead both to the immediate and prolonged effect of exercise on glucose transport [7]. However, future studies will be necessary to determine the exact action of calcium during contraction-stimulated glucose transport.

c) There is some evidence that skeletal muscle contractions can evoke autocrine and/or paracrine response. This type of mechanism could help to explain the activation of cell-signaling molecules that subsequently lead to the increase in glucose transport. Nitric oxide is an example of a molecule that may act on skeletal muscle through an autocrine or paracrine mechanism. Recent data suggests that this molecule may be involved in the regulation of contraction-stimulated glucose transport, inasmuch as the inhibition of nitric oxide diminishes muscle glucose transport in both basal conditions [77] and during exercise [78]. Roberts *et al.* [79] using a competitive inhibitor of nitric oxide synthase (NOS), L-NAME (N^G - nitro-L-arginine methyl ester), showed in vivo that nitric oxide (NO) production is important for exercise-induced activation of glucose transport, because L-NAME blocked the exercise-induced increase in glucose transport

but had no effect on the insulin-stimulated pathway. Therefore, exactly how NO is involved in the exercise-induced increase in signaling GLUT4 remains to be determined. However, some authors hypothesize that as calcium enters the sarcoplasm, not only does it induce muscle contraction, but also the activation of a constitutively expressed calcium-dependent NOS, which, in turn, causes GLUT4 translocation and glucose transport. In this way, NO seems to be a key mediator of carbohydrate metabolism with exercise. Consistent with the concept that exercise and insulin act through distinct signaling mechanisms in the glucose transport process, there was no effect of nitric oxide synthase inhibition on insulin-stimulated glucose transport [78].

3.1 Effect of Endurance Exercise on Glucose Uptake

Physical training provokes many adaptations in the organism altering the substrate utilized during physical effort. Generally, during endurance training there is an increment in lipid oxidation and reduction in the participation of carbohydrates for energy [80,81] production at the same absolute power output. The mechanisms that are responsible for the reduction in glucose utilization during sub-maximum exercise have not yet been totally elucidated. Theoretically, there are two different possibilities. The first is that endurance training reduces glucose metabolism. If, in this case, no alteration in the ability to transport glucose in the muscle cell occurred, this would result in accumulation of glucose-6-phosphate (G-6-P). This G-6-P, in turn, would inhibit hexokinase and reduce net glucose uptake. However, larger accumulation of glucose or G-6-P has not been found in trained muscles when compared with untrained fibers, during exercise [82,83]. This fact suggests that the reduction of glucose metabolism is not the primary reason for lower glucose transportation. The second possibility to explain the diminishment of glucose metabolism during exercise is that the adaptation to training would reduce the stimulus to mobilize GLUT4 via muscle contraction. Therefore, contraction-stimulated glucose transport would be lower in trained muscles during exercise with no accumulation of G-6-P [82-84]. Actually, Kawanaka *et al.* [85] demonstrated that more tetanic contractions were required for maximally activating glucose transport in trained rather than untrained muscles. The trained group was submitted to 15 days swimming; 2 h/day in four 30 min bouts separated by 5 min of rest. After the first 30 min bout, a weight equal to 2% of body weight was tied to the body of the rat. The authors also found a significant negative correlation between contraction-stimulated glucose transport and post-contraction glycogen level in trained and untrained rat epitrochlearis muscle.

Ritcher *et al.* [84] studied the difference in the total amount of GLUT4 and the glucose transport ability in the quadriceps of seven individuals. The subjects trained only one thigh using a knee-extensor apparatus for three weeks. Workload varied between 70 and 85% of pretraining peak workload achieved in the initial test. The training was carried out in four sessions in the first week, five sessions in the second week and six sessions during the third week, with a progressive increment in contraction time from 1 to 2 hours. Despite the fact that only one thigh was exercised, Ritcher *et al.* [84] classified this training as an endurance exercise, due to the moderate intensity and prolonged duration of exercise. As a result of training, the GLUT4 content increased 70% in the trained muscle, whereas no change was observed in the untrained muscle. In contrast, the total glucose uptake during the exercise was 35% lower in the trained muscle when compared with the untrained thigh, also after the training period. The acute contraction-stimulated glucose transport by sarcoplasmic vesicles was higher in the untrained muscle, which also had an 60% greater amount of GLUT4 translocated into the plasma membrane. This data suggests that the mechanisms involved in lower contraction-stimulated glucose uptake resulting from training may be due to blunted GLUT4 translocation to the sarcolemma.

It is well documented that endurance training increases the ability of insulin to stimulate muscle glucose uptake [20,86], probably, by the increment in muscle GLUT4 content provoked by training [86,87]. However, McConnel *et al.* [85] have found that the rate of disappearance of plasma glucose at the end of 40-min cycle ergometer exercise at 72% of individual maximal O_2 uptake (VO_2 max), was inversely related to total muscle GLUT4 content. This finding that exercise-induced muscle glucose transport and uptake are decreased after training in spite of the increase in muscle GLUT4 content seems surprising. In an attempt to explain this finding some authors

suggest the hypothesis that the increase in the total muscle GLUT4 protein content due to training is not involved in enhancing glucose utilization during sub-maximum exercise, but in increasing glucose metabolism during maximal exercise. Nevertheless, some data suggests the opposite, showing that during exercise at 100% of VO_2 max there is a negative correlation between increase in glucose transport and total GLUT4 content [16].

Another explanation for the decreased glucose transport after training, despite the increase in muscle GLUT4 content, is related to muscle glycogen level. Nakatani *et al.* [89] reported that endurance exercise training enhances the rate of muscle glycogen accumulation in rats after exercise. Endurance training in young healthy subjects results in improved insulin-stimulated glucose disposal rates, predominantly due to an increased glycogen synthesis rate in muscle, which is paralleled by an increased total glycogen synthase activity, increased glycogen synthase mRNA levels and enhanced insulin-stimulated activation of glycogen synthase [90]. Muscle glycogen accumulation following its depletion by exercise occurs in a biphasic manner [91]. Initially, there is a rapid synthesis of muscle glycogen that does not require the presence of insulin and lasts for about 30-60 minutes. The second phase is insulin dependent and in the absence of carbohydrate supplementation occurs at a rate that is approximately 10-30% as fast as that of the rapid phase [91]. Ivy [92] found that rats made diabetic by an injection of alloxan had muscle glycogen stores similar to normal, nondiabetic rats. However, following exercise (glycogen depletion and carbohydrate supplementation) glycogen in the nondiabetic rats supercompensated, while the diabetic rats were only able to replenish their muscle glycogen stores to about 80% of the average pre-exercise concentration. It was suggested that insulin was not required for the initial rise in muscle glycogen following exercise, but was essential for glycogen supercompensation.

In a study conducted by Ivy *et al.* [93], the rats were exercised by swimming for two consecutive 3-h periods, separated by 45 min rest. GLUT4 protein and glycogen concentrations were determined either immediately after or 5 h after exercise. Rats that were to be killed 5 h after exercise received 0.5 g of glucose by stomach tube upon completion of their swim. The authors found, immediately post-exercise muscle glycogen reduced by 50% below pre-exercise levels, but after only 5 h of recovery the muscle glycogen concentration had risen 30% above the pre-exercise level. Unexpectedly, there was a significant increase in the GLUT4 protein concentration immediately post-exercise, and it continued to rise over the next 5 h.

It is well known that endurance training increases the insulin sensitivity (the concentration of insulin required to induce a half-maximal increase in glucose transport) and insulin responsiveness (the glucose transport rate that results from a maximally effective insulin stimulus) of glucose transport. Individuals who regularly perform endurance exercise have a reduced insulin response to a carbohydrate challenge and, despite the lower insulin concentration have unchanged or improved glucose tolerance. The insulin resistance in skeletal muscle of the obese Zucker rat has been attributed, in large part, to a defect in the glucose transport process. This defect appears to be a direct result of a compromised ability for insulin stimulation [94,95]. Etgen *et al.* [96] demonstrated that endurance training significantly enhanced total GLUT4 and essentially normalized the glucose transport response to insulin in the fast-twitch epitrochlearis muscle of the obese Zucker rats. The improvements in insulin-stimulated glucose transport activity result from a rectification of insulin's compromised ability to enhance cell surface GLUT4. Thus, exercise training does not chronically enhance cell surface GLUT4, despite an increase in GLUT4 in the plasma membrane fraction, but rather affects the ability of insulin to stimulate an exofacial orientation of GLUT4.

Insulin-stimulated translocation of GLUT4 from its primary intracellular storage site to the cell surface is greatly diminished in fast-twitch muscle of the obese rat. Exercise training elicits several adaptations that appear to ultimately circumvent this GLUT4 translocation defect rather than correct it, including most notably a shift in the general intracellular distribution of GLUT4. It seems that the ability of insulin to induce the movement of GLUT4 from an apparent plasma membrane-associated state to the cell surface is normal in muscle from obese rats. Thus exercise training actually compensates for the early translocation defect by targeting the increased expression of GLUT4 to a site beyond the defective step from where it can respond normally to insulin stimulation [96].

King *et al.* [97], in order to investigate the mechanism of the exercise-induced blunting of the insulin response, used a combination of three known stimuli (glucose infusion to maintain plasma glucose at 450 mg/dl, arginine infusion, and a fat meal) to maximally stimulate the pancreas to secrete insulin *in vivo*. The results show that individuals who exercise regularly have an attenuated insulin response not only to glucose but also to arginine and to fat ingestion superimposed on hyperglycemia. The mechanism responsible for the blunted insulin response has not yet been determined. Garetto *et al.* [9] found that rat hindlimb muscles perfused 2.5 h after exercise with an insulin concentration of $75 \mu\text{U mL}^{-1}$ had glucose uptakes twofold greater than hindlimb muscles of nonexercised rats. This increase in sensitivity has been demonstrated to be sustained for a very long period of time, and does not appear to reverse completely until glycogen supercompensation has occurred [98]. Ivy *et al.* [93] demonstrated that, once muscle glycogen supercompensation has occurred during recovery, the exercise-induced insulin sensitivity disappears limiting the rate of glucose transport and glycogen synthesis. Henriksen and Halseth [99] reported that the elevation of muscle glycogen

level by exercise training interferes with insulin-stimulated glucose transport and overrides the parallelism between the insulin-stimulated glucose transport and GLUT4 protein content. Thus, Host *et al.* [100] also demonstrated that muscle glycogen supercompensation is associated with the reversal of increased insulin-responsiveness after a bout of exercise, masking the increase in maximally insulin-stimulated glucose transport, associated with an exercise training-induced increase in GLUT4 content. These findings suggest that an increase in insulin action is primarily responsible for the slow phase of muscle glycogen synthesis.

At this time, the mechanism underlying the relationship between muscle glycogen and glucose transport remains to be elucidated. One possibility is that some of the GLUT4 molecules or vesicles are, like glycogen synthase and phosphorylase, incorporated into the glycogen complex. Thus, as the muscle glycogen stores are replenished, GLUT4 protein is in some manner sequestered from the plasma membrane and reunited with glycogen. This hypothesis is in accordance with the findings of Kawanaka *et al.* [85] where a significant negative correlation between contraction-stimulated glucose transport and postcontraction glycogen level was found. The fact that more tetanic contractions were required to maximally activate glucose transport in trained rather than in untrained muscle, is also related to glycogen level. Since endurance training elevates the muscle glycogen level it may be speculated that more GLUT4 is bound to glycogen, resulting in reduced GLUT4 translocation in response to muscle contraction. Thus, when glycogen is broken down by muscle contraction, GLUT4 is released from glycogen increasing glucose uptake. In this way, Hespel and Richter [101] demonstrated that contraction-stimulated glucose transport was greater in glycogen depleted muscle than in glycogen supercompensated muscle. Some authors suggest that when glycogen levels are high (i.e. in trained muscles), there appears to be

a threshold of glycogen depletion that is necessary in order to promote maximal stimulation of glucose transport in response to contraction/hypoxia. Reynolds *et al.* [102] found a similar effect of glycogen during hypoxia-stimulated glucose transport in rat skeletal muscle. The animals performed two bouts of exercise, separated by a 1 h rest period. On the first day of training the rats performed 1 h and 2 h bouts of swimming. On the second day, the swimming duration was increased so that the animals performed two 3 h bouts of exercise. This regimen was repeated for a total of 3 days. Despite the large increase in total GLUT4 levels (70%) due to the training, the results of this study show an exercise training-related inhibition of hypoxia-stimulated glucose transport.

The idea that glycogen regulates the glucose transport response to contraction/hypoxia is supported by evidence demonstrating that carbohydrate restriction or fasting prolongs the increase in basal glucose transport after exercise. In contrast, carbohydrate feeding speeds the reversal of the enhanced basal glucose transport after exercise [103]. Lancha Jr *et al.* [104] supplemented Wistar rats with aspartate and asparagine for 5 days (45mg/kg/day of each) and evaluated glucose transport in the presence of insulin (incubation with 60 and 2000 μ U/ml) and glycogen levels in epitrochlearis muscle. Supplementation increased glycogen levels resulting in decreased glucose transport. These results were reversed when rats were fat fed for 3 days. These rats demonstrated an increment in glucose transport that was negatively correlated with the muscle glycogen level. Conversely, in the chow fed rats glucose transport was inhibited concomitant with elevation of muscle glycogen concentration. It is important that no alteration was found in the total of GLUT4 content in both fat fed and chow fed rats. These data are in agreement with the hypothesis that glycogen regulates glucose transport by sequestering GLUT4 molecules when glycogen stores are

increased. In the attempt to elucidate this mechanism, Lancha Jr (manuscript in preparation) prolonged the supplementation (described above) for 5 weeks. In previous results, Lancha Jr *et al.* [104] demonstrated that continued supplementation decreases glycogen levels, thus, it was expected that glucose transport increased considering the lower levels of glycogen allowing the release of GLUT4 molecules. However, glucose transport was reduced in supplemented rats when compared with control rats during incubation with 60 and 2000 $\mu\text{U/ml}$. The data was confirmed during the study developed *in vivo* through the clamp technique. Insulin concentration was initially measured in the basal state in control rats that were then submitted to supplementation and successively re-evaluated after 5 days, 5 weeks and 7 weeks of supplementation. Basal insulin concentration increased progressively being threefold greater than in control rats after 5 weeks and fivefold greater after 7 weeks of supplementation. During the euglycemic clamp, the animals supplemented for 5 weeks, had a reduction of 22% in the amount of glucose infused to maintain the euglycemic state, whereas after 7 weeks the reduction in the amount of glucose infused was 46%. These results support the data obtained during *in vitro* experiments where reduced glucose transport was found after supplementation. Unfortunately, due to the fact that muscle glycogen levels were not measured after the clamp, it is not possible to correlate the findings of insulin resistance after supplementation *in vivo* with glycogen concentration. This will be necessary in order to affirm that the same inverse correlation that occurred *in vitro* happens in a more physiological state (*in vivo*).

However, the hypothesis that glycogen regulates glucose uptake is contradicted by these results, so that another explanation for the reversal of the exercise insulin sensitivity, for example, could be related to increased synthesis of glucosamine. In this case, the glucose entering the muscle cells after exercise could follow the hexosamine

pathway instead of glycogen synthesis, increasing the intracellular glucosamine concentration [33]. Glucosamine is formed by the conversion of fructose-6-phosphate (F-6-P) and glutamine to glucosamine-6-phosphate; reaction catalyzed by glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase. Marshall *et al.* [33] proposed that when glucose transport (i.e. during prolonged exposure to high levels of glucose and insulin) rates are high, the glucose flux into the hexosamine biosynthetic pathway is increased, resulting in the accumulation of skeletal muscle hexosamine metabolites such as glucosamine. In a study carried out by Hawkins *et al.* [105], glucosamine and uridine continuous infusion (for 7 h) in Sprague-Dawley rats appeared to have additive effects, both on the accumulation of end products of the glucosamine pathway (UDP-*N*-acetylhexosamine) and on the induction of insulin resistance. Indeed, the authors found a high correlation between skeletal muscle UDP-GlcNac (Uridine diphosphate-*N*-acetylglucosamine) levels and the percentage reduction in glucose infusion rate during an euglycemic clamp. Traxinger and Marshall [106] demonstrated that, after incubation of adipose tissue with glucose (20mM), insulin (25 ng/ml) and some amino acids, glutamine was the amino acid that induced a greater insulin resistance. Sawada *et al.* [107] demonstrated that glutamine supplementation (0,4 g/kg for 10days) induced a decrease in glucose uptake of 40% in the supplemented rats compared to control rats during the incubation of soleus muscle. These results indicate that, the hexosamine pathway may be influencing the insulin resistance mechanism. Thus, Hawkins *et al.* [105] proposed that glucosamine-induced resistance to the effects of insulin on glucose uptake and glycogen synthesis is mediated by increased accumulation of downstream hexosamine metabolites, perhaps via altered protein glycosylation of GLUT4 containing vesicles.

Coggan *et al.* [108] suggested that sometimes the different results found in many studies, even when $\text{VO}_{2\text{peak}}$ determines the intensity of exercise can be a result of other factors. The authors showed that subjects, who were similar in $\text{VO}_{2\text{peak}}$ but differed in metabolic fitness, indicated by lactate threshold (LT), had different plasma glucose oxidation during exercise. The group who had a high LT demonstrated a greater muscle respiratory capacity, as reflected in a higher citrate synthase activity, and oxidized less plasma glucose during exercise. In some cases this can make it more difficult to compare the results of some studies.

3.2 Effect of Resistance Exercise on Glucose Uptake

Wallace *et al.* [109] investigated the cross-training effects and the endurance training effects on hyperinsulinemia/insulin resistance. The endurance training consisted of a 30-min of cycle ergometer exercise followed by 30-min of treadmill walking, both at 60-70% of heart rate reserve. Cross-training consisted of the endurance training described above, plus a resistance training program performed in four sets of eight exertions each. The goal number of repetitions for all sets was 8-12 at an intensity of 75% of one maximal repetition. The hyperinsulinemic individuals were trained for fourteen weeks, three days a week. After training the subjects had a reduction in the percentage of adipose tissue and in total adipose tissue (kg), that was significantly greater in the cross-training group. The greater changes in the cross-training program in this study may be related to the significantly greater effect that addition of resistance exercise had on body composition. The increase in fat free mass (FFM), probably a result of hypertrophy, observed in the cross-training group, is probably associated with the increase in glycogen storage capacity. The enhancement in insulin sensitivity associated with resistance exercise was previously correlated with an increase in FFM [110]. In addition, fat mass has been reported to have an inverse relationship with insulin sensitivity and glucose tolerance [111]. Thus, the greater decrease in fat mass demonstrated in the cross-training group may further potentiate the increase in insulin sensitivity and is consistent with the contention that significant reductions in body fat stores contribute to the improvement in plasma insulin levels.

In contrast with these results, Lampman *et al.* [112] did not find a correlation between the decrease in plasma glucose and insulin levels and changes of body composition. In this study the individuals exercised for three weeks, three times per week, during 15-30 minutes, at an intensity of 90-92% of maximal heart rate.

The discrepancies between Wallace's [109] and Lampman's [112] experiments may result from distinct experimental conditions. First, the quite different training periods (fourteen and three weeks); second, there were differences in energy expenditure, since in Wallace's experiments [109] the protocol included endurance in addition to resistance training, causing a higher caloric deficit than that obtained in Lampman's experiment [112]. Finally, there were differences in diet intake, which in Lampman's studies [112] were manipulated in order to avoid alterations of body composition.

Likewise, Fujitami *et al.* [113] did not find a correlation between the improvement in glucose uptake and insulin sensitivity with adiposity, but they demonstrated the correlation of the improvement in glucose uptake with muscle mass. In this study the authors compared strength-trained individuals that were engaged in weight lifting training more than five times per week for at least one year, with sedentary males. The muscle mass was significantly higher in trained subjects, compared to sedentary subjects. The percentage body fat and the waist-to-hip ratio were slightly lower in strength-trained individuals compared to sedentary individuals. The basal concentration of glucose and insulin was similar in both groups. However, the insulin sensitivity was higher in the trained subjects. The authors also analyzed glucose uptake without insulin only by the stimulus of plasma glucose levels (glucose effectiveness). This mechanism was more efficient in trained subjects. The role of muscle mass as a determinant of glucose effectiveness has been suggested by Maki and Abaira [114], who demonstrated a depression of this mechanism in patients with hepatic cirrhosis and anorexia nervosa. These patients demonstrated reduced skeletal muscle mass and a decrease of glucose effectiveness, which was strongly correlated with creatine excretion.

Eriksson *et al.* [115] examined that the influence of resistance training on glucose uptake in moderately obese and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) individuals; their results suggested that the underlying mechanisms responsible for the impairment in muscle glucose uptake are related to the decrease in muscle mass in middle-age. The authors suggested a resistance training program twice a week, for 12 weeks, for individuals aged 55, in order to increase muscle mass. The progressive resistance training was performed at stations in a circuit; 11 different sets per exercise session. A single set of 15-20 repetitions, usually >50% of maximal exertion was performed at each station. The large muscle groups were exercised rather than the small ones. Eriksson *et al.* [115] demonstrated improvement in glycemia control despite no change in VO_2 max, that supports the theory that resistance training can cause favorable metabolic changes, independently of improvement in VO_2 max. This finding is not in accordance with that of Marcinik *et al.* [116], who reported VO_2 max improvement as a result of the same type of training. Eriksson *et al.* [115] also found a strong correlation between the muscle mass and the control of glycemia in accordance with the data of Fujitami *et al.* [113] and Wallace *et al.* [109].

In another study by Eriksson *et al.* [117], subjects with impaired glucose tolerance were divided into two groups: endurance training and circuit-type resistance training. The endurance training was performed for 24 weeks, three times per week (2-2.5 hours/week) at 60% of maximal heart rate, but the exercise session was supervised only once per week. The circuit-type resistance training was performed for 10 weeks, three times a week. Eight different sets were employed, in series of 8-10 repetitions per set; three sets were performed per training session. The load was increased after 2 and 5 weeks, and 50-60% of the maximal power was applied. The authors demonstrated improvement in fasting glucose levels in the endurance training group consistent with

previous findings. As a result of the circuit-type training they found an increase in the insulin sensitivity without modification in muscle mass and body weight. The explanation for the distinct results observed by the authors in another study with a similar type of training [115] was the lack of more sophisticated methods to measure lean body mass that could have yielded different results. Furthermore, some of the changes leading to improved insulin sensitivity were most probably caused by change in muscle fat content and muscle blood flow, and therefore not detectable as changes in lean body mass.

Some authors suggest that the efficiency of resistance training in improving insulin sensitivity and glucose uptake is a consequence of the larger anaerobic activity that leads to an increase in glycogen depletion. This depletion increases the stimulus to replenish the glycogen stores [110] and/or release of GLUT4 molecules from glycogen improving insulin resistance state [101], regardless of increase in muscle mass. Accordingly, some recent studies on humans and rats indicated that aging (usually accompanied by loss of muscle mass) per se does not result in glucose intolerance. In most of those older people with decreased glucose tolerance, this problem appears to be due to accumulation of abdominal fat with development of insulin resistance [118]. Some of the contradictory results found between correlation of muscle mass and glucose uptake may be due to the oral glucose tolerance test (OGTT) that involves giving 75 g of glucose to all subjects regardless of body weight, and the criteria for categorizing glucose intolerance as the same for all individuals [118].

4. Conclusion

Over the past few years, considerable progress has been made in the understanding of the molecules involved in the signaling of exercise-stimulated and insulin-stimulated glucose transport, even though the signaling mechanisms have not been totally elucidated. Nowadays, it is well known that GLUT4 plays a major role in regulating glucose transport in skeletal muscle, and insulin and contraction stimulation utilize distinct pathways to lead to enhanced glucose transport. The different kinds of subjects, and the duration and the type of the training used in the studies, are some of the reasons for the differing results regarding body composition, glucose uptake and insulin sensitivity demonstrated by many studies. Resistance training, for example, can involve high-intensity, low-volume training or moderate-intensity, medium/high-volume training. The first case involves lifting near maximal weights for fewer repetitions for maximal strength and power. The moderate-intensity training incorporates the use of lighter loads (50-60% of the one repetition maximum), a higher number of repetitions, more exercise and shorter rest periods between sets. These discrepancies between the studies make it more difficult to compare the results and answer some questions. Another important factor regarding the discrepancies among studies in humans is how long after the exercise bout, insulin action was assessed. Since the acute effects of the last exercise bout last only a day or two, this is a factor that may explain why some studies find effects of exercise while others do not.

Physical activity has been advocated in the treatment of diabetes mellitus from as early as the 5th century. The risk for developing NIDDM in women who engage in exercise at least once a week has been estimated to be 33% lower than for their sedentary counter parts. In addition to the improvements in glucose transport, physical training may elicit favorable changes in lipid metabolism and can bring about

improvements in the regulation of hepatic glucose output, which is especially relevant to NIDDM. It is concluded that new insights to completely elucidate these mechanisms will be important for future pharmacological intervention and to determine how these molecules adapt to chronic physical training (intensity, duration and frequency). Thus, regular practice of exercise can play an important role in the treatment and prevention of insulin insensitivity. Nevertheless, intensity, duration and frequency of the prescribed exercise should be carefully studied for each form of treatment.

References

1. Rea, S.; James, D.E. Moving GLUT4: the biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicle. *Diabetes*. 46: 1667-1677; 1997.
2. Sato, Y.; Oshida, Y.; Ohsawa, I. et al. The role of glucose transport in the regulation of glucose utilization by muscle. In: Maughan, R.J.; Shirreffs, S.M., eds. *Biochemistry of Exercise IX*. Scotland: Human Kinetics; 1994: 37-50.
3. Richter, E.A.; Kristiansen, S.; Wojtaszewski, J.F.P.; et al. Glucose transport and transporters in skeletal muscle. In: Hargreaves, M.; Thompson, M., eds. *Biochemistry of Exercise X*. Champaign (IL): Human Kinetics; 1999: 169-183.
4. Holloszy, J.O.; Narahara, H.T. Changes in permeability to 3-methylglucose associated with contraction of isolated frog muscle. *J. Biol. Chem.* 240: 3493-3500; 1965.
5. Narahara, H.T.; Ozand, P.; Cori, C.F. Studies of tissue permeability VII: The effect if insulin on glucose penetration and phosphorylation in frog muscle. *J. Biol. Chem.* 235: 3370-3378; 1960.
6. Nesher, R.; Karl, I.E.; Kipnis, D.M. Dissociation of effects of insulin and contraction on glucose transport in rat epitrochlearis muscle. *Am. J. Physiol.* 249: C226-232; 1985.
7. Hayashi, T.; Wojtaszewski, J.F.P.; Goodyear, L.J. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 273: E1039-1051; 1997.
8. Gao, J.; Ren, J.; Gulve, E.A.; et al. Additive effect of contractions and insulin on GLUT4 translocation into the sarcolemma. *J. Appl. Physiol.* 77: 1597-1601; 1994.
9. Garetto, L.P.; Richter, E.A.; Goodman, M.; et al. Enhanced muscle glucose metabolism after exercise in the rat: The two phases. *Am. J. Physiol.* 246: E471-475; 1984.

10. Brozinick, J.T.; Etgen, J.G.; Yaspelkis, B.B.; et al. The effects of muscle contraction and insulin on glucose-transporter translocation in rat skeletal muscle. *Biochem. J.* 297: 539-545; 1994.
11. Kusunoki, M.L.; Storlien, L.H.; Macdessi, J.; et al. Muscle glucose uptake during and after exercise is normal in insulin-resistant rats. *Am. J. Physiol.* 264: E167-172; 1993.
12. Schluter, J.M.; Gulve, E.A.; Holloszy, J.O. Effects of protein phosphatase inhibitor okadaic acid on skeletal muscle glucose transport. *Diabetes*. 42 (Suppl 1): 166A; 1993.
13. Douen, A.G.; Ramlal, T.; Rastogi, S.; et al. Exercise induces recruitment of the "insulin-responsive glucose transporter". Evidence for distinct intracellular insulin-and exercise-recruitable transporter pools in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 265: 13427-13430; 1990.
14. Ploug, T.; Deurs, V.B.; Ai, H.; et al. Analysis of GLUT4 distribution in whole skeletal muscle fibers: identification of distinct storage compartments that are recruited by insulin and muscle contractions. *J. Cell. Biol.* 146: 1429-1446; 1998.
15. Coderre, L.; Kandrór, K.V.; Vallega, G.; et al. Identification and characterization of an exercise-sensitive pool of glucose transporters in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 270: 27584-27588; 1995.
16. Kristiansen, S.; Hargreaves, M.; Richter, E.A. Exercise-induced increases in glucose transport, GLUT-4, and VAMP-2 in plasma membrane from human muscle. *Am. J. Physiol.* 270: E197-201; 1996.

17. Sherman, L.A.; Hirshman, M.F.; Cormont, M.; et al. Differential effects of insulin and exercise on Rab-4 distribution in rat skeletal muscle. *Endocrinol.* 137: 266-273; 1996.
18. Simons, K.; Zerial, M. Rab proteins and the road maps for intracellular transport. *Neuron*. 11: 789-799; 1993.
19. Mikines, K.J.; Sonne, B.; Farrell, P.A.; et al. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am. J. Physiol.* 254: E248-259; 1988.
20. Mikines, K.; Sonne, B.; Farrell, P.; et al. Effect of training on the dose-response relationship for insulin action in men. *J. Appl. Physiol.* 66: 695-703; 1989.
21. King, D.S.; Dalsky, G.P.; Clutter, W.E.; et al. Effects of lack of exercise on insulin secretion and action in trained subjects. *Am. J. Physiol.* 254: E537-542; 1998.
22. Devlin, J.T.; Horton, E.S. Effects of prior high-intensity exercise on glucose metabolism in normal and insulin-resistant men. *Diabetes* 34: 973-979; 1985.
23. Bourey, R.E.; Coggan, A.R.; Kohrt, W.M.; et al. Effect of exercise on glucose disposal: response to a maximal insulin stimulus. *J. Appl. Physiol.* 69: 1689-1394; 1990.
24. Coggan, A.R.; Spina, R.J.; Kohrt, W.M.; et al. Plasma glucose kinetics in a well-trained cyclist fed glucose throughout exercise. *Int. J. Sport. Nutr.* 1: 279-288; 1991.
25. Bjorntorp, P.; Fahlen, M.; Grimby, G.; et al. Carbohydrate and lipid metabolism in middle-aged, physically well-trained men. *Metabolism*. 21: 1037-1043; 1972.

26. Heath, G.W.; Gavin, III JR.; Hinderliter, J.M.; et al. Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *J. Appl. Physiol.* 55: 512-577; 1983.
27. Lohmann, D.; Liebold, F.; Heilmann, W.; et al. Diminished insulin response in highly trained athletes. *Metabolism.* 27: 521-524; 1978.
28. Kirwan, J.P.; Bourey, R.E.; Kohrt, W.M.; et al. Effects of treadmill exercise to exhaustion on the insulin response to hyperglycemia in untrained men. *J. Appl. Physiol.* 70: 246-250; 1991.
29. Sun, X.J.; Rothenberg, P.; Kahn, R.C.; et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique transduction protein. *Nature* 352: 73-77; 1991.
30. Avruch, J. Insulin signal transduction through protein kinase cascades. *Mol. Cell. Biochem.* 182: 31-48; 1998.
31. Goodyear, L.J.; Giorgino, F.; Balon, T.W.; et al. Effects of contractile activity on tyrosine phosphoproteins and PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 268: E987-995; 1995.
32. Wojtaszewski, J.F.P.; Hansen, B.F.; Urso, B.; et al. Wortmannin inhibits both insulin- and contraction- stimulated glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 81: 1501-1509; 1996.
33. Marshall, S.; Garvey, T.; Traxinger, R.R. New insights into the metabolic regulation of insulin action and insulin resistance: role of glucose and amino acids. *FASEB* 5: 3031-3036; 1991.
34. Lancha Jr., A.H.; Recco, M.B.; Curi, R. Pyruvate carboxylase activity in the heart and skeletal muscles of the rat. Evidence for a stimulating effect of exercise. *Biochem. Int. Mol. Biol.* 32:483-489; 1994.

35. Jacobson, G.; Meister, B. Molecular components of the exocytotic machinery in the rat pituitary gland. *Endocrinol.* 137: 5344-5356; 1996.
36. Zierath, J.R. In vitro studies of human skeletal muscle: Hormonal and metabolic regulation of glucose transport. *Acta Physiol. Scand.* 155: S626; 1995.
37. Wallberg-Henriksson, H.; Holloszy, J.O. Activation of glucose transport in diabetic muscle: response to contraction and insulin. *Am. J. Physiol.* 249: C233-237; 1985.
38. Olefsky, J.M.; Kobayashi, M. Ability of circulating insulin to chronically regulate the cellular glucose transport system. *Metabolism* 27: 1917-1929; 1978.
39. Koivisto, V.A.; Bourey, R.E.; Vuorinen-Markkola, H.; et al. Exercise reduces muscle glucose transport protein (GLUT-4) mRNA in type 1 diabetic patients. *J. Appl. Physiol.* 74:1755-60; 1993.
40. Wallberg-Henriksson, H. Glucose transport into skeletal muscle. Influence of contractile activity, insulin, catecholamines and diabetes mellitus. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 564:1-80; 1987.
41. Hardin, D.S.; Dominguez, J.H.; Garvey, W.T. Muscle group-specific regulation of GLUT 4 glucose transporters in control, diabetic, and insulin-treated diabetic rats. *Metabolism* 42(10):1310-5; 1993.
42. Holloszy, J.O.; Kohrt, W.M. Regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise. *Annu. Rev. Nutr.* 16: 121-138; 1996.
43. Wahren, J.; Felig, P.; Ahlborg, G.; et al. Glucose metabolism during leg exercise in man. *J. Clin. Invest.* 50: 2715-2725; 1971.
44. Fushiki, T.; Wells, J.A.; Tapscott, E.B.; et al. Changes in glucose transporters in muscle in response to exercise. *Am. J. Physiol.* 256: E580-587; 1989.

45. Goodyear, L.J.; Hirshman, M.F.; Horton, E.S. Exercise-induced translocation of skeletal muscle glucose transporters. *Am. J. Physiol.* 261: E795-799; 1991.
46. Etgen, G.J.; Memon, A.R.; Thompson, G.A.; et al. Insulin- and contraction-stimulated translocation of GTP-binding proteins and GLUT-4 protein in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 268: 20164-20169; 1993.
47. Kristiansen, S.; Darakhshan, F.; Richter, E.A.; et al. Fructose transport and GLUT5 protein in human sarcolemmal vesicles. *Am. J. Physiol.* 273: E197-201; 1996.
48. Kristiansen, S.; Hargreaves, M.; Richter, E.A. Progressive increase in glucose transport and GLUT4 in human sarcolemmal vesicles during moderate exercise. *Am. J. Physiol.* 272: E385-389; 1997.
49. Williams, R.S.; Caron, M.G.; Daniel, K. Skeletal muscle β -adrenergic receptors: variations due to fiber type and training. *Am. J. Physiol.* 246: E160-167; 1984.
50. Ren, J.M.; Semenkovich, C.F.; Gulve, E.A.; et al. Exercise induces rapid increases in GLUT4 expression, glucose transport capacity and insulin-stimulated glycogen storage in muscle. *J. Biol. Chem.* 269: 14396-14401; 1994.
51. Yaspelkis III, B.B.; Castle, A.L.; Farrar, R.P.; et al. Contraction-induced intracellular signals and their relationship to muscle GLUT4 concentration. *Am. J. Physiol.* 272: E118-125; 1997.
52. Fitch, C.D.; Jellinek, M.; Fitts, R.H.; et al. Phosphorylated β -guanidinopropionate as a substitute for phosphocreatine in rat muscle. *Am. J. Physiol.* 228: 1123-1125; 1975.

53. Freyssenet, D.; Berthon, P.; Barthelemy, J.C.; et al. Energetic status and mitochondrial oxidative capacity of rat skeletal muscle in response to creatine analogue ingestion. *Biochim. Biophys. Acta* 14:211-5; 1995.
54. Asp, S.; Dagaard, J.R.; Richter, E.A. Eccentric exercise decreases glucose transporter GLUT4 protein in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 482: 705-712; 1995.
55. Asp, S.; Kristiansen, S.; Richter, E.A. Eccentric muscle damage transiently decreases rat skeletal muscle GLUT4 protein. *J. Appl. Physiol.* 79: 1338-1345; 1995.
56. Kristiansen, S.; Jones, J.; Handberg, A.; et al. Eccentric contractions decrease glucose transporter transcription rate, mRNA, and protein in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 171: C1734-1738; 1997.
57. Kirwan, J.P.; Hichner, R.C.; Yarasheski, K.E.; et al. Eccentric exercise induces transient insulin resistance in healthy individuals. *J. Appl. Physiol.* 72: 2197-2202; 1992.
58. O'Reilly, K.P.; Warhol, M.J.; Fielding, R.A.; et al. Eccentric exercise-induced muscle damage impairs muscle glycogen repletion. *J. Appl. Physiol.* 63: 252-256; 1987.
59. Costill, D.L.; Pascoe, D.D.; Fink, W.J.; et al. Impaired muscle glycogen resynthesis after eccentric exercise. *J. Appl. Physiol.* 69: 46-50; 1990.
60. Stephens, J.M.; Pekala, P.H. Transcriptional repression of the C/EBP- α and GLUT4 genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α . *J. Biol. Chem.* 267: 13580-13584; 1992.

61. Houmard, J.A.; Hortobagyi, T.; Neufer, P.D.; et al. Training cessation does not alter GLUT4 protein levels in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 74: 776-781; 1993.
62. Neufer, P.D.; Shinerbarger, M.H.; Dohm, G.L. Effect of training and detraining on skeletal muscle glucose transporter (GLUT4) content in rats. *Can J. Physiol. Pharmacol.* 10: 1286-1290; 1992.
63. McCoy, M.; Proietto, J.; Hargreaves, M. Effect of detraining on GLUT4 protein levels in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 77:1532-1536, 1994.
64. Vukovich, M.D.; Arciero, P.J.; Kohrt, W.M.; et al. Changes in insulin action and GLUT4 with 6 days of inactivity in endurance runners. *J. Appl. Physiol.* 80:240-244; 1996.
65. Clarke, J.F.; Toung, P.W.; Yonezawa, K.; et al. Inhibition of the translocation of GLUT-1 and GLUT-4 in 3T3-L1 cells by the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, wortmannin. *Biochem. J.* 300:631-635; 1994.
66. Cheatham, B.; Kahn, C.R. Insulin action and the insulin signaling network. *Endocrine Rev.* 16: 117-142; 1995.
67. Wojtaszewski, J.F.P.; Higaki, Y.; Hirshman, M.F.; et al. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. *J. Clin. Invest.* 104: 1257-1264; 1999.
68. Lee, A.D.; Hansen, P.A.; Holloszy, J.O. Wortmannin inhibits insulin-stimulated but not contraction-stimulated glucose transport activity in skeletal muscle. *FEBS Letters* 361: 51-54; 1995.
69. Lund, S.; Holman, G.D.; Schmitz, O.; et al. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT-4 in skeletal muscle through a

mechanism distinct from that of insulin. *Portl. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 5817-5821; 1995.

70. Yeh, J.I.; Gulve, E.A.; Rameh, L.; et al. The effects of wortmannin on rat skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 270: 2107-2111; 1995.

71. Yu, B.; Poirier, L.A.; Nagy, L.E. Mobilization of GLUT4 from intracellular vesicles by insulin and K(+) depolarization in cultured H9c2 myotubes. *Am. J. Physiol.* 277: E259-67; 1999.

72. Bergeron, R.; Russell, R.R. 3rd; Young, L.H.; et al. Effect of AMPK activation on muscle glucose metabolism in conscious rats. *Am. J. Physiol.* 276: E938-44; 1999.

73. Kurth Kraczk, E.J.; Hirshman, M.F.; Goodyear, L.J.; et al. 5'AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle. *Diabetes* 48: 1667-71; 1999.

74. Ilhemann, J.; Ploug, T.; Hellsten, Y.; et al. Effect of tension on contraction-induced rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 277: E208-214; 1999.

75. Holloszy, J.O.; Constable, S.H.; Young, D.A. Activation of glucose transport in muscle by exercise. *Diabetes Metab. Rev.* 1: 409-424; 1986.

76. Youn, J.H.; Gulve, E.A.; Holloszy, J.O. Calcium stimulates glucose transport in skeletal muscle by a pathway independent of contraction. *Am. J. Physiol.* 260: C555-561; 1991.

77. Balon, T.W.; Nadler, J.L. Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J. Appl. Physiol.* 77: 2519-2521; 1994.

78. Balon, T.W.; Nadler, J.L. Evidences that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 82: 359-363; 1997.

79. Roberts, C.K.; Barbard, R.J.; Scheck, S.H.; et al. Exercise-stimulated glucose transport in skeletal muscle is nitric oxide dependent. *Am. J. Physiol.* 273: E220-225; 1997.
80. Coggan, A.; Kohrt, W.; Spina, R.; et al. Endurance training decreases plasma glucose turnover and oxidation during moderate-intensity exercise in men. *J. Appl. Physiol.* 68: 990-996; 1990.
81. Phillips, S.M.; Green, H.J.; Tarnopolsky, M.A.; et al. Effects of training duration on substrate turnover and oxidation during exercise. *J. Appl. Physiol.* 81: 2182-2191; 1996.
82. Green, H.J.; Jones, S.; Ball-Burnett, M.; et al. Adaptations in muscle metabolism to prolonged voluntary exercise and training. *J. Appl. Physiol.* 78: 138-145; 1995.
83. 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.* 262: E791-799; 1992.
84. Richter, E.A.; Jensen, P.; Kiens, B.; et al. Sarcolemmal glucose transport and GLUT-4 translocation during exercise are diminished by endurance training. *Am. J. Physiol.* 274: E89-95; 1998.
85. Kawanaka, K.; Tabata, I.; Higuchi, M. More tetanic contractions are required for activating glucose transport maximally in trained muscle. *J. Appl. Physiol.* 83: 429-433; 1997.
86. Dela, F.; Mikines, K.J.; Linstow, M.; et al. Effect of training on insulin-mediated glucose uptake in human muscle. *Am. J. Physiol.* 263: E1134-1143; 1992.

87. Ebeling, P.; Bourey, R.; Koranyi, L.; et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. *J. Clin. Invest.* 92: 1623-1631; 1993.
88. Mcconnel, G.; McCoy, M.; Proietto, J.; et al. Skeletal muscle GLUT-4 and glucose uptake during exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 77: 1565-1568; 1994.
89. Nakatani, A.D.; Han, D.H.; Hansen, P.A.; et al. Effect of endurance exercise training on muscle glycogen supercompensation in rats. *J. Appl. Physiol.* 82: 711-715; 1997.
90. Vestergaard, H. Studies of gene expression and activity of hexokinase, phosphofructokinase and glycogen synthase in human skeletal muscle states of altered insulin-stimulated glucose metabolism. *Dan. Med. Bull.* 46: 13-34; 1999.
91. Price, T.B.; Rohman, D.L.; Taylor, R.; et al. Human muscle glycogen resynthesis after exercise: Insulin-dependent and -independent phases. *J. Appl. Physiol.* 76: 104-111; 1994.
92. Ivy, J.L. Role of insulin during exercise-induced glycogenesis in muscle: Effect on cyclic. *Am. J. Physiol.* 236: E509-513; 1977.
93. Ivy, L.J.; Kuo, C.H. Regulation of GLUT4 protein and glycogen synthase during muscle glycogen synthesis after exercise. *Acta Physiol. Scand.* 162: 295-304; 1998.
94. Brozinick Jr, J.T.; Etgen Jr, J.G.; Yaspelkis III, B.B.; et al. Glucose uptake and GLUT4 protein distribution in skeletal muscle of the obese Zucker rat. *Am. J. Physiol.* 267: R236-243; 1994.
95. Etgen Jr, G.J.; Wilson, C.M.; Jensen, J.; et al. Glucose transport and cell surface GLUT4 protein in skeletal muscle of the obese Zucker rat. *Am. J. Physiol.* 273: E294-301; 1996.

96. Etgen Jr, G.J.; Jensen, J.; Wilson, C.M.; et al. Exercise training reverses insulin resistance in muscle by enhanced recruitment of GLUT4 to the cell surface. *Am. J. Physiol.* 272: E864-869; 1997.
97. King, D.S.; State, M.A.; Kohrt, W.M.; et al. Insulin secretory capacity in endurance-trained and untrained young men. *Am. J. Physiol.* 259: E155-161; 1990.
98. Richter, E.A.; Garetto, L.P.; Goodman, N.M.; et al. Enhanced muscle glucose metabolism after exercise: Modulation by local factors. *Am. J. Physiol.* 246: E476-482; 1984.
99. Henriksen, E.J.; Halseth, A.E. Early alterations in soleus GLUT4, glucose transport, and glycogen in voluntary running rats. *J. Appl. Physiol.* 76: 1862-1867; 1994.
100. Host, H.H.; Hansen, P.A.; Nolte, L.A.; et al. Glycogen supercompensation masks the effect of a training-induced increase in GLUT4 on muscle glucose transport. *J. Appl. Physiol.* 85:133-138; 1998.
101. Hespel, P.; Richter, E.A. Glucose uptake and transport in contracting, perfused rat muscle with different pre-contraction glycogen concentration. *J. Physiol.* 427: 347-359; 1990.
102. Reynolds, T.H.; Brozinick, J.T.; Rogers, M.A.; et al. Mechanism of hypoxia-stimulated glucose transport in rat skeletal muscle: potential role of glycogen. *Am. J. Physiol.* 274: E773-778; 1998.
103. Young, J.C.; Gartwaite, S.M.; Bryan, J.E.; et al. Carbohydrate feeding speeds reversal of enhanced glucose uptake in muscle after exercise. *Am. J. Physiol.* 345: R684-688; 1983.

104. Lancha Jr, A.H.; Han, D.H.; Hansen, P.A.; et al. Effect of aspartate and asparagine supplementation in the glucose transport activity in epitrochlearis muscle. *Med. Sci. Sports Exerc.* 27S: 146; 1995.
105. Hawkins, M.; Angelov, I.; Liu, R.; et al. The tissue concentration of UDP-N-acetylglucosamine modulates the stimulatory effect of insulin on skeletal muscle glucose uptake. *J. Biol. Chem.* 272: 4889-4895; 1997.
106. Traxinger, R.R.; Marshall, S. Coordinated regulation of Glutamine: Fructose-6-phosphate amidotransferase activity by insulin, glucose, and glutamine. *J. Biol. Chem.* 264: 20910-20916; 1991.
107. Sawada, L.A.; Costa, A.S.; Marquezi, M.L.; et al. The effect of the oral glutamine supplementation in the development of insulin resistance on rats muscles. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30S: 17; 1998.
108. Coggan, A.R.; Kohrt, W.M.; Spina, R.J.; et al. Plasma glucose kinetics during exercise in subjects with high and low lactate thresholds. *J. Appl. Physiol.* 73: 1873-1880; 1992.
109. Wallace, M.B.; Mills, B.D.; Browning, C.L. Effects of cross-training on markers of insulin resistance/hyperinsulinemia. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29: 1170-1175; 1997.
110. Miller, J.P.; Pratley, R.E.; Goldberg, A.P. Strength training increases insulin action in healthy 50 to 65 yr-old men. *J. Appl. Physiol.* 77: 1122-1127; 1994.
111. Szczypaczewska, M.; Nazar, K.; Kaciuba-Scilko, H. Glucose tolerance and insulin response to glucose load in body builders. *Int. J. Sports Med.* 10: 34-37; 1989.

112. Lampman, R.M.; Schteingart, D.E. Effects of exercise training on glucose control, lipid metabolism, and insulin sensitivity in hypertriglyceridemia and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 703-712; 1998.
113. Fujitami, J.; Higaki, Y.; Kagawa, T.; et al. Intravenous glucose tolerance test-derived glucose effectiveness in strength trained humans. *Metabolism* 47: 874-877; 1998.
114. Maki, K.C.; Abaira, C. Correspondence. *Metabolism* 43: 529-530; 1994.
115. Eriksson, J.; Taimela, S.; Eriksson, K.; et al. Resistance training in the treatment of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Int. J. Sports Med.* 18: 242-246; 1997.
116. Marcinik, E.J.; Potts, J.; Schlabach, G.; et al. Effects of strength training on lactate threshold and endurance performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 739-743; 1991.
117. Eriksson, J.; Tuominen, J.; Valle, T.; et al. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Hormonal Metab. Res.* 30: 37-41; 1998.
118. Kohrt, W.M.; Holloszy, J.O. Loss of skeletal muscle mass with aging: effect on glucose tolerance. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 50A: 68-72; 1995.

Table 1. Subtypes of facilitative glucose transporters – GLUT [3].

<i>Designation</i>	<i>Major site of expression</i>
GLUT1	Placenta, brain, kidney, colon and skeletal muscle.
GLUT2	Liver, β -cell, kidney and small intestine.
GLUT3	Many tissues, including brain, placenta and kidney.
GLUT4	Skeletal muscle, heart, brown and white adipose tissue.
GLUT5	Fructose transporter - Small intestine (jejunum).
GLUT6	Not expressed because encodes a pseudogene.
GLUT7	Liver (part of the glucose-6-phosphatase complex in endoplasmic reticulum)

FIGURE 1

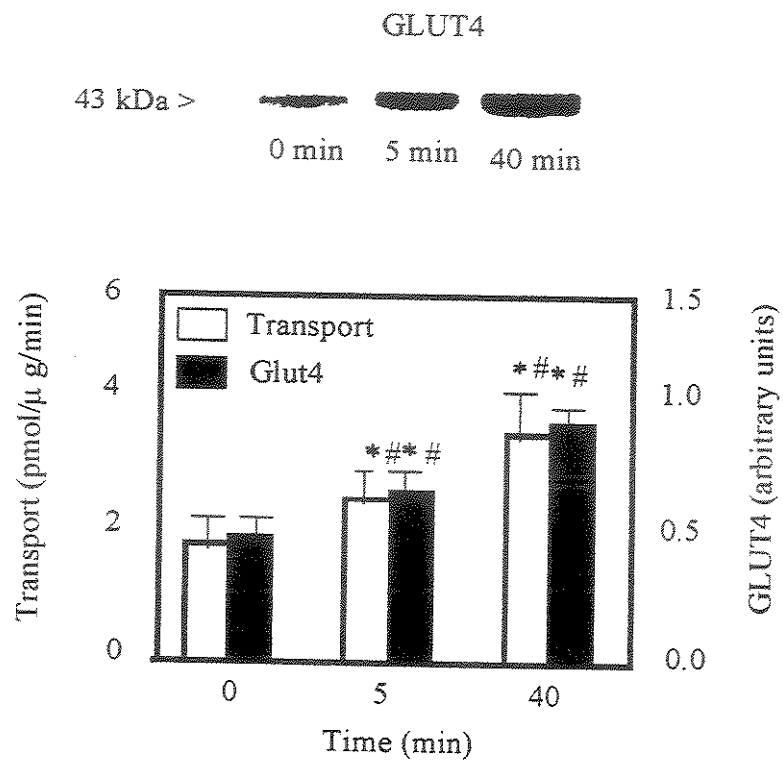
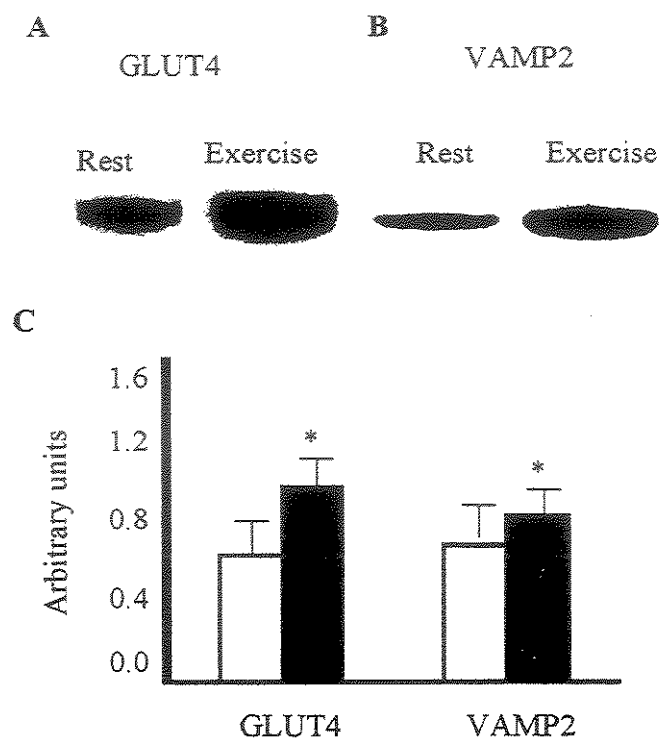


FIGURE 2



Efeito da Intensidade da Atividade Física e da Dieta Hipocalórica sobre o Consumo Alimentar, a Composição Corporal e a Colesterolemia em Mulheres Obesas

Effects of Physical Activity Intensity and a Hypocaloric Diet over Food Intake, Body Composition and Cholesterolemia in Obese Women

Resumo

A obesidade já é considerada uma epidemia em praticamente o mundo todo. Há diversos estudos demonstrando contradições sobre o tratamento mais eficaz para a redução de peso e gordura corporal. Restrições energéticas podem levar à diminuição no gasto energético basal, principalmente devido à perda de massa magra. O exercício físico pode impedir esse efeito, preservando tecidos metabolicamente ativos. Nesse trabalho, avaliou-se os efeitos da restrição energética moderada (1.500 kcal/dia), aliada ou não a duas diferentes intensidades de atividade física, sobre a composição corporal, a colesterolemia e o consumo alimentar de mulheres obesas pré-menopausa (20 a 40 anos) por oito semanas. Sessenta obesas com IMC (Índice de Massa Corporal-kg/m²) maior ou igual a 30 foram divididas aleatoriamente em cinco grupos: MO (exercício moderado: 40 minutos de caminhada a 60%VO₂máx), MOD (exercício moderado e dieta), MI (exercício misto: 20 minutos de caminhada e 20 minutos de exercícios de resistência muscular localizada), MID (exercício misto e dieta) e D (apenas dieta). Os exercícios foram monitorados e realizados três vezes por semana. Apenas os grupos MO, MOD e D tenderam a reduzir a colesterolemia. A maior redução de gordura e massa corporal foi observada em MOD. Conclusão: a atividade moderada (60%VO₂max) é a mais efetiva na redução dos parâmetros e seu efeito se torna mais evidente na medida em que esta atividade é aliada à dieta hipocalórica.

UNITERMOS: obesidade, tratamento, composição corporal, exercício físico, colesterolemia, mulheres, consumo alimentar.

Summary

Obesity has now developed into a world-wide epidemic. There are several studies in obese people showing no conclusive effects about the most effective treatment for weight loss. Energy restriction may lead to a decrease in resting metabolic rate, mainly due to fat free mass loss. Exercise can avoid this effect, maintaining metabolic active tissues. In this study, we evaluated the effects of moderate energy restriction (1,500 kcal/d) with or without two different physical activity intensities over body weight and fat loss, cholesterolemia and food intake in obese women for eight weeks. Sixty obese women with BMI (Body Mass Index-kg/m²) equal or higher than 30 were randomly assigned into five groups: MO (moderate exercise: 40 minutes walking-60%VO₂max), MOD (moderate exercise and diet), MI (mixed exercise: 20 minutes walking and 20 minutes of resistance training), MID (mixed exercise and diet) and D (diet alone). The exercises bouts were performed three times a week. Only MO, MOD e D showed a decrease in cholesterolemia. Body fat loss and weight loss occurred mainly in MOD. In conclusion, aerobic activity (60%VO₂max) is the most effective treatment to reducing the parameters measured and this effect is more evident when it is followed by moderate energy restriction.

KEY WORDS: obesity, treatment, body composition, physical exercise, cholesterolemia, females, food intake.

Rachel P. Francischi
Bolsista de Iniciação Científica da
Fundação de Amparo à Pesquisa
do Estado de São Paulo (Fapesp)
pela Escola de Educação Física e
Esporte da Universidade de São
Paulo (EEFE-USP)

Mariana Klopfer
Estagiária do Laboratório de
Nutrição e Metabolismo Aplicado a
Atividade Motora (EEFE - USP)

Luciana Oquendo Pereira
Mestranda do Departamento de
Bioquímica do Instituto
Biológico - UNICAMP

Patrícia L. Campos
Mestre em Ciência dos Alimentos
na área de Nutrição
Experimental da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da USP

Leticia A. Sawada
Mestranda do laboratório de
Nutrição e Metabolismo
(EEFE - USP)

Rogério C. Santos
Professor de Educação Física
pela EEFE-USP

Patricia Vieira
Graduanda em Educação Física
pela EEFE-USP

Antônio Herbert Lancha Jr.
Coordenador do Laboratório de
Nutrição e Metabolismo
(EEFE-USP)

Endereço para correspondência
Antônio Herbert Lancha Jr.
Av. Prof. Mello Moraes, 65
Cidade Universitária
São Paulo - SP
CEP 05508-900
Tel.: 818 2188. Fax: 212 4141
E-mail: llanchajr@usp.br

Introdução

A obesidade hoje já é considerada uma desordem nutricional de importância de saúde pública nos países desenvolvidos¹, sendo que no Brasil está ocorrendo inclusive uma transição nutricional, aumentando o número de indivíduos obesos e diminuindo o de desnutridos².

A obesidade está relacionada com o saldo energético positivo (ingestão calórica maior que o gasto energético). Há influência genética atuando sobre este gasto, em especial na taxa metabólica basal (TMB)³, a qual é principalmente determinada pela quantidade de massa magra⁴. Mas a obesidade pode ser atenuada ou exacerbada por fatores não-genéticos⁵. Deve-se considerar que há diferenças individuais⁶ e ambientais na susceptibilidade à obesidade, tais como o baixo índice de atividade física espontânea⁷, problemas psicológicos, estresse, ansiedade, depressão⁸ e alimentação com excesso de calorias, principalmente de lipídeos, favorecendo o aumento da adiposidade⁹. A obesidade está associada com o desenvolvimento de doenças⁹, como Diabetes Mellitus⁶, doenças cardiovasculares^{6,10}, hiperlipidemia⁹, hipertensão^{10,11}, problemas endócrinos⁹, artrites e problemas ósseos¹², entre outros.

O tratamento para a obesidade depende do balanço energético negativo, no qual o gasto energético supera o consumo de energia diária⁴. Assim, os estoques de energia do organismo são consumidos para sustentar os processos metabólicos, levando à perda de peso. À medida que o consumo energético se restringe, o gasto energético diminui, levando a queda na taxa de perda de peso com o tempo, por dois motivos: a) redução na taxa metabólica basal, pela diminuição na massa magra¹³; b) redução no custo energético do movimento, pela queda nas dimensões corporais¹⁴. Um tratamento que previna ou mesmo que diminua esse efeito será vantajoso^{15,16}.

O exercício físico é uma forma de tratamento de obesidade que eleva o gasto energético e minimiza os efeitos negativos da restrição calórica, pois é capaz de reverter a queda na TMB¹⁷. Segundo Forbes¹⁸, o exercício preserva

a massa magra e ajuda a manter a TMB durante um programa de redução de peso, desde que não haja um déficit energético muito grande. Quando o exercício é comparado diretamente com a restrição calórica, ou quando o exercício com dieta é comparado com a restrição calórica, a atividade física resulta na preservação da massa magra, já que menos gordura e mais musculatura é perdida durante um programa de redução de peso sem exercício¹. No entanto, alguns estudos mostram que, apesar dos numerosos benefícios da atividade física regular, esta não trouxe mudanças significantes no peso, na composição corporal e na TMB^{19,22}.

Tendo em vista a importância da redução da obesidade para a saúde pública, o interesse social e os investimentos econômicos em alimentação e na qualidade de vida das pessoas obesas, estudos rigorosos quanto a práticas de controle e redução de peso são essenciais²¹. O objetivo deste trabalho é analisar os efeitos da dieta hipocalórica isolada e de dois tipos de exercícios físicos (misto ou moderado), aliados ou não à mesma dieta, sobre os parâmetros de consumo alimentar, composição corporal e colesterol plasmático em mulheres obesas de 20 a 40 anos.

Materiais e métodos

Foram selecionadas 60 mulheres obesas (com Índice de Massa Corporal - IMC maior ou igual a 30 kg/m², o que, segundo Hauner²², define-as como obesas), de 20 a 40 anos, para participar do estudo. Após assinarem declaração consentindo em participar da pesquisa e preencherem uma anamnese, as voluntárias foram divididas aleatoriamente em cinco grupos experimentais: D (grupo dieta: n=15), MO (grupo de atividade física moderada: n=9), MOD (grupo de atividade física moderada com dieta: n= 15), MI (grupo de atividade física mista: n=6) e MID (grupo de atividade física mista com dieta: n=15). O grupo MO praticava caminhada a 60% do consumo máximo de oxigênio, sendo que esta intensidade foi estimada individualmente a partir de teste ergométrico máximo em esteira. As sessões de exercícios duravam 40 minutos, com a frequência de três vezes por semana. O

grupo MI fazia 20 minutos de caminhada a 60% do VO₂ max e 20 minutos de exercícios localizados a 75% do VO₂ max, sendo que esta intensidade também foi estimada pelo mesmo teste ergométrico, tendo também a frequência de três vezes por semana. Os grupos MO e MI possuíam dieta *ad libitum*. O MOD e o MID aliaram a dieta hipocalórica às suas respectivas atividades e o D realizou apenas a dieta hipocalórica. As voluntárias foram responsáveis por seguir a dieta prescrita, sendo motivadas a realizá-la durante todo o período do experimento, através de consultas individuais para acompanhamento nutricional. A dieta proposta para os grupos MOD, MID e D continha 1.444 kcal, 19,7% de proteínas, 55,3% de carboidratos e 25% de lipídeos (porcentagem em kcal do VCT) e uma lista de substitutos por grupo de alimentos.

Todos os grupos realizaram as atividades programadas durante oito semanas e foram avaliados nos períodos pré (antes da primeira semana) e pós (depois da oitava semana) tratamento, realizando as seguintes avaliações: nutricional, antropométrica e coletas de sangue. A avaliação nutricional consistia em inquérito alimentar a partir de recordatório de 24 horas e todas as mulheres foram motivadas a relatar o consumo de alimentos real, pois somente assim seria possível uma análise e uma orientação adequada a cada padrão de alimentação. Os recordatórios foram analisados com o auxílio do *software* Programa de Apoio à Nutrição, versão 2.5, da CIS-EPM/UNIFESP,

da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo. A avaliação antropométrica teve como objetivo estimar a quantidade de massa corpórea, determinada através de pesagem em balança digital Filizola, com as voluntárias em trajes sumários, e a quantidade de gordura corporal e massa magra, determinada segundo o protocolo de Durnin e Wommersley²¹. Todas as mulheres realizaram coletas de sangue após jejum de 12 horas, no início e ao final (ao término da oitava semana) do tratamento e foi utilizado o plasma como amostra para a dosagem de colesterol segundo Kaplan e Pesce²². As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* Microsoft Excel Versão 5.0a (1985-1994), da Microsoft Corporation, através do teste t de Student. O nível de significância foi determinado em $p < 0,05$.

Resultados

Todos os resultados são mostrados como média mais desvio padrão. Os resultados obtidos na fase prévia ao tratamento dos cinco grupos estão na Tabela 1. Apesar de a distribuição da amostra entre os cinco grupos ser aleatória, os seguintes parâmetros iniciais apresentaram diferenças estatisticamente significantes: consumo energético inicial e de lipídios entre os grupos MID e os outros quatro; consumo de carboidratos entre os grupos MID e MOD, MID e MI; consumo de proteínas entre os grupos MOD e MID; IMC, massa e gordura corporal entre MO e D.

Tabela 1: Perfil inicial obtido nas avaliações nutricionais, antropométricas e de colesterolemia dos cinco grupos experimentais

PARÂMETROS INICIAIS	GRUPOS				
	MO	MOD	MI	MID	D
Av. Nutricional Inicial	n=9	n=15	n=06	n=15	n=15
Consumo Energético (kcal/dia)	2.170,87±1.228,90*	1.920,35±518,44*	2.172,90±737,56*	1.398,25±368,67	2.004,34±826,67*
Consumo de Proteínas (% VCT)	18,45±8,88	20,13±6,86*	16,42±7,66	20,99±7,97	16,73±6,43
Consumo de Lipídeos (% do VCT)	38,67±20,11*	33,13±6,86*	29,51±10,95*	29,77±14,11	39,66±22,03*
Consumo de Carboidratos (% do VCT)	42,88±29,41	46,23±18,10*	54,09±22,75*	49,26±11,11	43,62±18,62
Av. Antropométrica Inicial	n=9	n=16	n=06	n=13	n=12
Massa Corporal (kg)	101,49±16,14#	87,54±18,94	85,45±170,6	89,35±16,76	80,28±11,17
IMC (kg/m ²)	39,04±6,38#	34,19±5,61	35,73±7,84	35,79±6,62	31,67±2,96
Gordura Corporal (kg)	39,01±8,20#	34,11±9,10	34,60±6,33	34,45±8,87	34,26±8,55
Gordura Corporal (%)	38,44±8,08	38,97±10,39	40,25±7,36	38,55±9,92	41,19±10,28
Massa Magra (kg)	62,48±8,67	53,43±10,32	53,25±7,56	54,91±8,34	50,25±5,71
Massa Magra (%)	61,56±8,55	61,03±11,78	62,32±8,85	61,45±9,34	62,59±7,12
Coleta de Sangue	n=8	n=13	n=07	n=12	n=14
Colesterolemia (mg/dL)	175,06±52,12	174,14±50,83	171,22±56,49	164,14±71,80	170,94±40,36

* diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao MID; # diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao D;

Os resultados obtidos através das avaliações nutricionais estão na Figura 1 e na Tabela 2. Houve tendência a redução do consumo energético (kcal/dia) nos grupos MO (12,74%) e MI (19,37%). A redução significativa ocorreu nos grupos MOD (24,45%) e D (31,55%). Apenas no MID não houve redução e sim tendência em manutenção deste valor. Quanto à composição da dieta em macronutrientes, com exceção do MID, todos os grupos tenderam a reduzir o consumo de lipídeos, proteínas e carboidratos. A redução de proteínas na dieta foi significativa apenas no D (27,06%), a de carboidratos, apenas no MOD (25,80%) e a redução de lipídeos, no grupo D (48,06%) e no MOD (24,63%).

As diferenças encontradas entre as fases inicial e final nas concentrações plasmáticas de colesterol de todos os grupos estão representadas na Figura 2. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos cinco gru-

pos, porém houve tendência a redução nos grupos MO (13,73 %), MOD (10,49%) e D (3,68%). Nos grupos MI e MID praticamente não houve diferença entre os períodos pré e pós-tratamento, demonstrando inclusive tendência a elevação (MI: 1,01%; MID: 2,93%).

As variações na massa corporal estão representadas na Figura 3; na gordura corporal, na Figura 4 e, na massa magra, na Figura 5. As diferenças entre os períodos pré e pós-tratamento em todos os grupos não foram estatisticamente significativas, mas algumas tendências podem ser evidenciadas: os grupos MO, MOD e D tenderam a reduzir a massa e a gordura corporal e pode-se perceber que, ao comparar os grupos MO e MOD, esta tendência de redução é mais notável com a introdução da dieta, ou seja, no grupo MOD. Já as diferenças encontradas nos parâmetros antropométricos entre os grupos MI e MID indicam tendência em manutenção da quantidade de gordura corporal e de elevação na massa corporal.

Figura 1: Variação no consumo alimentar de macronutrientes nos períodos pré e pós-tratamento dos cinco grupos experimentais

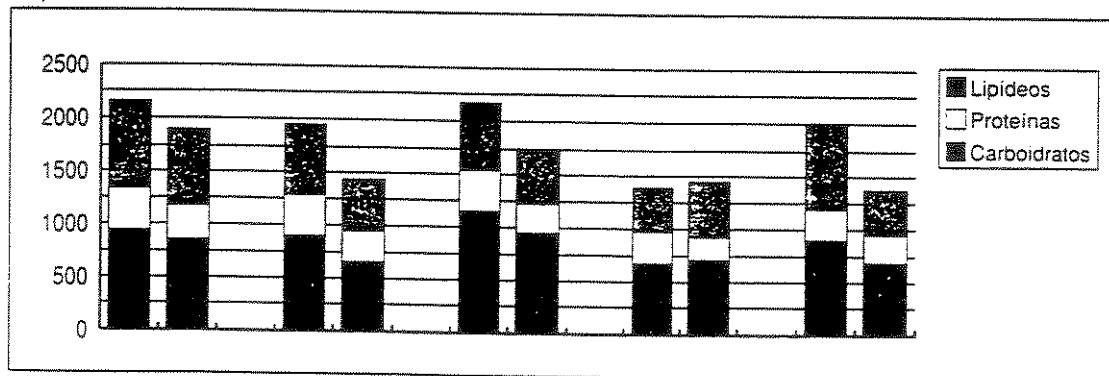


Tabela 2: Comparação dos valores obtidos nas avaliações nutricionais quanto ao consumo energético e de macronutrientes em kilocalorias (kcal) e em porcentagem do valor calórico total (VCT) entre os períodos pré e pós-tratamento dos cinco grupos experimentais

	Consumo Energético (Kcal)	Consumo de Carboidratos kcal/% do VCT	Consumo de Proteínas kcal/% do VCT	Consumo de Lipídeos kcal/% do VCT
MO pré	2.170,87 + 1.228,90	930,80 + 638,42/42,88 + 29,41	400,52 + 192,75/18,45 + 8,88	839,54 + 436,54/38,67 + 20,11
MO pós	1.894,27 + 581,19	844,95 + 365,53/44,61 + 19,30	358,80 + 88,60/18,95 + 4,68	689,94 + 297,70/36,42 + 15,72
MOD pré	1.920,35 + 518,44*	887,82 + 347,50/46,23 + 18,10	386,55 + 131,67/20,13 + 6,86	1646,31 + 205,92/33,66 + 10,72*
MOD pós	1.450,92 + 384,80	658,71 + 158,11/45,40 + 10,90	305,02 + 99,66/21,02 + 6,87	487,15 + 213,17/33,58 + 14,69
MI pré	2.172,90 + 737,56	1.175,33 + 494,24/54,09 + 22,75	356,72 + 166,38/16,42 + 7,66	641,25 + 237,96/29,51 + 10,95
MI pós	1.752,06 + 918,55	953,90 + 588,38/54,44 + 33,58	279,27 + 119,96/15,94 + 6,85	518,89 + 240,07/29,62 + 13,70
MID pré	1.398,25 + 368,67	688,74 + 155,33/49,26 + 11,11	293,43 + 111,45/20,99 + 7,97	416,20 + 197,31/29,77 + 14,11
MID pós	1.425,23 + 293,65	680,41 + 173,62/47,74 + 12,18	279,61 + 105,98/19,62 + 7,44	465,46 + 156,69/32,66 + 10,99
D pré	2.004,34 + 826,41*	874,26 + 373,25/43,62 + 18,62	335,39 + 128,90/16,73 + 6,43	794,86 + 441,59/39,66 + 22,03*
D pós	1.372,03 + 314,11	714,64 + 208,39/52,09 + 15,19	244,62 + 85,87/17,83 + 6,26	412,83 + 132,12/30,09 + 9,63

* diferença estatisticamente significativa (p < 0,05) entre os períodos pré e pós-tratamento

Figura 2: Variação na concentração plasmática de colesterol (mg/dL) entre os períodos pré e pós-tratamento dos cinco grupos experimentais

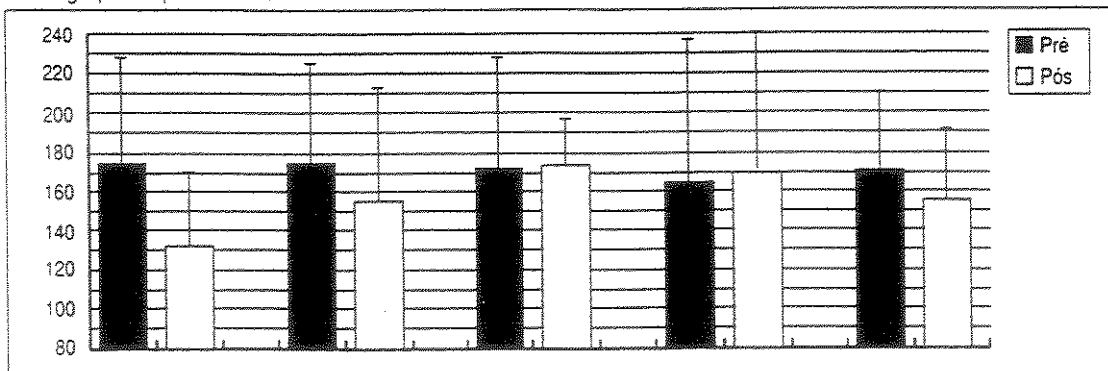


Figura 3: Variação na massa corporal (kg) entre os períodos pré e pós-tratamento nos cinco grupos experimentais

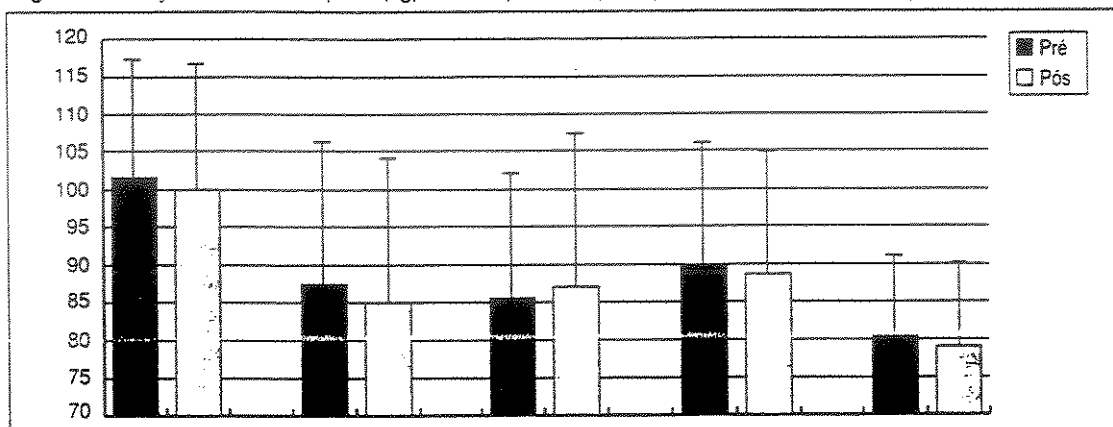


Figura 4: Variação da gordura corporal (kg) entre os períodos pré e pós-tratamento dos cinco grupos analisados

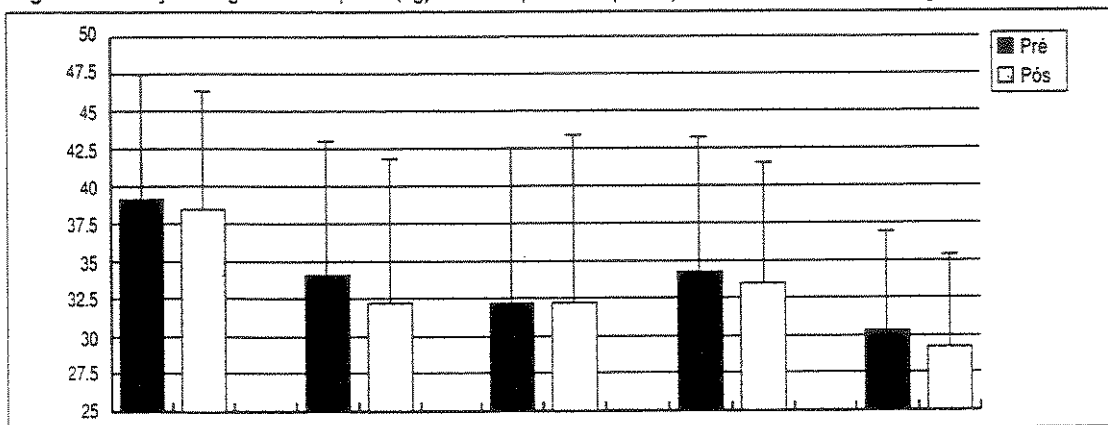
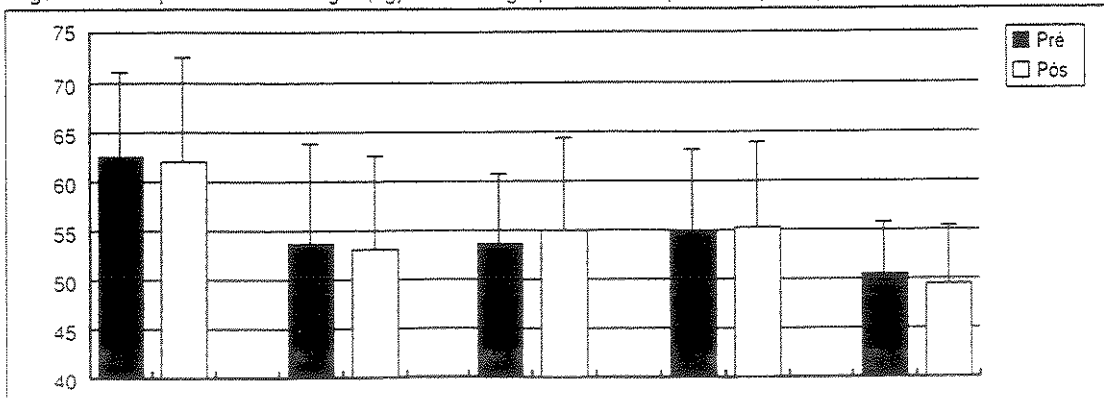


Figura 5: Variação na massa magra (kg) nos cinco grupos entre os períodos pré e pós-tratamento



Discussão

Os indivíduos dos grupos MO, MOD, MI e D relataram consumos alimentares muito próximos, enquanto o grupo MID apresentou resultados, em termos de consumo energético, muito inferiores aos valores dos outros grupos ($p < 0,05$). Os valores médios dos MO, MOD, MI e D (Tabela 2) aproximam-se da necessidade energética de 2.000 kcal/dia recomendada pela FAO/OMS²⁴ para uma mulher de 35 anos, com cerca de 160 cm, realizando atividade leve. Contudo, o valor do MID é cerca de 500 kcal inferior a essa mesma necessidade, o que sugere que esse grupo já estava em déficit energético.

A diferença encontrada quanto ao consumo alimentar entre o MID e os demais foi observada após a distribuição aleatória das voluntárias nos cinco grupos e o decorrer das atividades e o questionamento do motivo que conduziu a esse erro experimental fez com que fossem revistos os questionários respondidos individualmente por cada participante. Notou-se que 70% das mulheres desse grupo já realizavam dietas anteriormente e o consumo relatado no inquérito alimentar estava, portanto, correspondendo ao consumo de uma dieta hipocalórica. Porém, muitos estudos¹⁵ já constataram que são muito comuns relatos de consumo alimentar inferiores aos valores reais, principalmente em pessoas obesas. Lichtman²⁶ et al. obtiveram valores inferiores de consumo energético relatado na média de 47% + 16% em homens e mulheres obesos. Assim, não seria duvidoso supor que essas pessoas relataram ingestão tanto quantitativa como qualitativamente diferente dos valores reais. Essa suposição se torna mais coerente na medida em que os dados antropométricos revelaram que, em todos os grupos que realizaram a dieta, a perda de massa e de gordura corporal não corresponderam ao déficit energético de cerca de 500 kcal/dia ao longo de oito semanas.

Apesar disso, foi observada redução na ingestão calórica relatada ao final das oito semanas de tratamento, com exceção do MID, já que este último apresentou, na fase inicial, um consumo energético relativamente baixo. Essa diminuição foi significativa nos

grupos MOD e D, apesar de os grupos MI e MO apresentarem tendência a redução, o que sugere que o exercício pode ter um efeito estimulante na diminuição do consumo alimentar. No grupo MOD, a diminuição na ingestão energética foi devida à diminuição no consumo de lipídeos e carboidratos ($p < 0,05$, Tabela 2), enquanto no D, foi devida à redução de lipídeos e proteínas na dieta entre os períodos pré e pós-tratamento ($p < 0,05$, Tabela 2).

O fato de os grupos MOD e D reduzirem significativamente esse consumo alimentar é revelado pela tendência de perda tanto de massa como de gordura corporal (Figuras 3 e 4), o que também ocorre no MO. Isto indica que a atividade aeróbia pode ter efeito indutor na perda de gordura corporal, resultado também encontrado por Pavlou²⁷, sendo que essa perda é acentuada pela dieta, já que o grupo MOD teve tendência a reduzir a gordura em 5,9%, enquanto MO apresentou redução de 2,0% e D em 2,6%.

A colesterolemia (Figura 2) também apresentou tendência a redução após os tratamentos nos grupos MO (13,73%), MOD (10,49%) e D (8,68%), o que pode ser devido ou à dieta ou ao exercício ou a ambos, porém sem efeito aditivo, já que o grupo MOD não apresentou a maior tendência a redução. De fato, o exercício moderado está associado à diminuição das concentrações de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e elevação das de alta densidade (HDL) e esse efeito aparenta ser independente da quantidade de lipídeos da dieta²⁸. Já nos grupos MI e MID, praticamente não houve diferença na colesterolemia com esse tipo de atividade física, nem com a dieta aliada a essa atividade, indicando que provavelmente o efeito redutor da dieta hipocalórica sobre a concentração sérica de colesterol é anulado pelo exercício físico misto, o qual alia 20 minutos de atividade moderada a 20 minutos de atividade intensa. Esse fato deve-se provavelmente ao tempo de atividade aeróbia, o qual é insuficiente para alterar o metabolismo das lipoproteínas no organismo, já que mobiliza menos gordura que a atividade realizada nos grupos MO e MOD.

Quanto à variação na massa corporal nos grupos MI e MID (Figura 3), percebe-se que há aumento, mas o peso corporal não é bom parâmetro para avaliar a perda de gordura no organismo, já que o anabolismo pode estar presente nesse tipo de atividade. Como observado na Figura 5, o grupo MI apresenta a maior tendência de ganho de massa magra, sendo que o grupo MID e o grupo MO tendem a preservar este tecido. No grupo MOD, há tendência a diminuição, provavelmente consequência da restrição energética (já que o grupo D apresentou esta mesma tendência) e da ausência de estímulo para o anabolismo decorrente da atividade física moderada. No caso do grupo MID, apesar da restrição energética, houve preservação da massa magra em virtude de este tipo de atividade promover o ganho ou a manutenção deste tecido. Analisando a variação da gordura corporal nesses dois grupos (Figura 4), percebe-se que praticamente não há diferença entre os períodos pré e pós-tratamento, inclusive com desvios padrão grandes encontrados nesse parâmetro. Mais uma vez, pode-se justificar esse fato pelo pequeno tempo de atividade moderada nos grupos MI e MID, insuficiente para mobilizar os estoques de gordura. Contudo, o ganho de massa muscular que ocorreu com a atividade intensa poderia elevar o metabolismo basal desses grupos, o que, a longo prazo, levaria a maior mobilização de gordura. Como o acompanhamento é feito por oito semanas e isso não ocorre nesse período, pode-se supor que esse tempo de treinamento físico é muito curto para se notar alterações significativas na composição corporal em todos os grupos, embora os grupos MO e MOD tenham apresentado tendências mais claras.

De forma geral, as oito semanas promovem mudanças significativas nos hábitos alimentares das mulheres submetidas à dieta nos grupos MOD e D. Contudo, esse tempo de acompanhamento é pequeno para que as diferenças tanto na antropometria como na colesterolemia tornem-se significativas.

Conclusão

Os efeitos da dieta sobre os parâmetros de consumo alimentar, composição corporal e de colesterolemia de mulheres obesas de 20 a 40 anos tornam-se mais evidentes na medida em que esta é aliada ao exercício físico moderado (40 min). O exercício misto não apresentou o mesmo comportamento, o qual alia atividade intensa (20 min) e atividade moderada (20 min). Isso ocorreu provavelmente pelo pouco tempo de atividade aeróbia no exercício misto, insuficiente para mobilizar gorduras a ponto de diminuí-las no organismo e reduzir a colesterolemia. Contudo, os efeitos observados dos exercícios misto ou moderado aliados ou não à dieta sobre parâmetros antropométricos e de colesterolemia não são significativos em nenhum grupo, apresentando apenas tendências, o que sugere que as oito semanas de tratamento não são efetivas para que essas mudanças comecem a ser observadas de forma significativa. Portanto, nesse período de tempo (oito semanas), pode-se concluir que o melhor tipo de atividade física para a redução da obesidade em mulheres obesas pré-menopausa é a moderada e que esse efeito se torna mais evidente na medida em que se alia a dieta hipocalórica a essa atividade.

Referências Bibliográficas

1. Dyer RG. Traditional treatment of obesity: does it work? *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 661-88.
2. Monteiro A. C. A transição nutricional no Brasil: da desnutrição para a obesidade. In: Monteiro A. C. Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças. São Paulo: Hucitec, 1995; p. 247-53.
3. Baron R. Understanding obesity and weight loss [on line]. 1995. [citado em 28/08/97]. Disponível na URL: <http://www.med.stanford.edu/school/DGIM/Teaching+Modules/obesity.html>
4. Hill JO, Drougas H, Peters JC. Obesity treatment: can diet composition play a role? *Ann Intern Med* 1993; 119 (7 Pt 2): 694-7.
5. Jebb, AS. Aetiology of obesity. *Br Med Bull* 1997; 53: 264-85.
6. Blumenkrantz M. Obesity: the world's metabolic disorder [on line]. Beverly Hills, 1997. [citado em 28/08/97]. Disponível na URL: <http://www.quantumhpc.com/obesity.htm>
7. Ravussin E, Swinburn BA. Metabolic predictors of

- obesity: cross-sectional versus longitudinal data. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17 (Suppl 3): S28-31 [discussion S41-2].
8. Rolls BJ, Shide DJ. The influence of dietary fat on food intake and body weight. *Nutr Rev* 1992; 50: 283-90.
9. Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997; 53: 307-21.
10. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
11. Horky K. [The hypertensive metabolic syndrome] *Vnitř Lek* 1993; 39: 836-43.
12. Bollet AJ. Obesity and musculoskeletal disease. In: Björntorp, P. & Brodoff, B. N. Obesity. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p.563-7.
13. Ravussin, E., Burnand B, Schutz Y, Jéquier E. Energy expenditure before and during energy restriction in obese patients. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 753-9.
14. Froidevaux F, Schutz Y, Christin L, Jéquier E. Energy expenditure in obese women before and during weight loss, after refeeding, and in the weight-relapse period. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 35-42.
15. Racette S B, Schoeller D A, Kushner R F, Neil KM. Exercise enhances dietary compliance during moderate energy restriction in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 345-9.
16. Racette SB, Schoeller, DA, Kushner RF, Neil MK, Herling-laffaldano K. Effects of aerobic exercise and dietary carbohydrate on energy expenditure and body composition during weight reduction in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 486-94
17. Molé PA, Stern JS, Schultz CL, Bernauer EM, Holcomb BJ. Exercise reverses depressed metabolic rate produced by severe caloric restriction. *Med Sci Sports Exerc* 1989; 21: 29-33.
18. Forbes GE. Exercise and lean weight: the influence of body weight. *Nutr Rev* 1992; 50: 157-61.
19. Donnelly JE, Pronk NP, Jacobsen DJ, Pronk SJ, Jakicic JM. Effects of a very-low-calorie diet and physical-training regimens on body composition and resting metabolic rate in obese females. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 56-61
20. Katch V, Becque MD, Marks C, Moorehead, C, Rocchini A. Basal metabolism of obese adolescents: inconsistent diet and exercise effects. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 565-9.
21. Hyman FN, Sempos E, Saltsman J, Glinsmann, WH. Evidence for success of caloric restriction in weight loss and control-summary of data from industry. *Ann Intern Med* 1993; 119 (7 Pt 2): 681-7.
22. Hauner H. Abdominal obesity and coronary heart disease. Pathophysiology and clinical significance. *Herz* 1995; 20: 47-55.
23. Durnin JVGA, Wormersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skin-fold thickness measurements on 481 men and women ages from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-97.
24. Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical chemistry-theory, analysis and correlation. 3rd ed. St Louis (MO): Mosby-year Book, 1996.
25. FAO/WHO - World Health Organization. Energy and protein requirements [Technical report Series 724] Geneva. FAO/WHO; 1990.
26. Lichtman SW, Pirarska K, Berman ER, Pestone M, Downing H, Offenbacher E, Weisel H, Heshka S, Matthews DE, Heymsfield SB. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med* 1992; 327: 1893-8.
27. Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 1115-23.
28. McCardle WD, Katch FI, Katch VL. Essentials of Exercise Physiology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994.

OBESIDADE: ATUALIZAÇÃO SOBRE SUA ETIOLOGIA, MORBIDADE E TRATAMENTO

OBESITY: UPDATED INFORMATION ABOUT ITS ETIOLOGY, MORBIDITY AND TREATMENT

Rachel Pamfílio Prado de FRANCISCHI^{1,2}

Luciana Oquendo PEREIRA³

Camila Sanchez FREITAS²

Mariana KLOPPER²

Rogério Camargo SANTOS⁴

Patrícia VIEIRA⁴

Antônio Herbert LANCHÁ JÚNIOR⁵

RESUMO

As tendências de transição nutricional ocorridas neste século direcionam para uma dieta mais ocidentalizada, a qual, aliada à diminuição progressiva da atividade física, converge para o aumento no número de casos de obesidade em todo o mundo. Isso representa aumento na morbidade e na mortalidade associadas à obesidade, já que esta é fator de risco para várias doenças como diabetes tipo II, hipertensão, doenças cardiovasculares e cálculo na vesícula biliar. A obesidade se apresenta não apenas como problema científico e de saúde pública, porém como grande indústria que envolve o desenvolvimento de fármacos, de alimentos modificados e estratégias governamentais estimulando a prática regular de atividade física e a orientação alimentar a fim de promover melhores hábitos. Assim, o conhecimento das causas e estratégias preventivas da obesidade é o objeto de estudo de pesquisadores de diferentes centros. Esse artigo tem como objetivo rever esses estudos, abordando o aumento na prevalência e incidência da obesidade, doenças relacionadas ao excesso de peso e os tratamentos para redução da gordura corporal.

Termos de indexação: obesidade, etiologia, dietoterapia, diabetes mellitus não insulino-dependente, morbidade.

ABSTRACT

The trend in nutritional transition in this century leads to an occidentalized diet, which, allied to a decrease in physical activity, results in increasing of obesity all over the world. It raises the risk of morbidity and mortality, since obesity is the first step to several diseases such as Diabetes type II, hypertension, cardiovascular and gallbladder diseases. Obesity is not only a scientific and public health problem, but also an industry of pharmacos, special foods and governmental strategies to encourage people to be more active and to provide more food information in order to promote

⁽¹⁾ Bolsista de Iniciação Científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) do Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicado à Atividade Motora, Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.

⁽²⁾ Curso de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. Av. Prof. Mello de Moraes, 65, 05508-900. São Paulo, SP, Brasil. Correspondência para/ Correspondence to: R.P.P. FRANCISCHI. E-mail: racnutri@usp.br

⁽³⁾ Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas.

⁽⁴⁾ Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicado à Atividade Motora, Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.

⁽⁵⁾ Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.

better habits. Several studies all around the world discuss the causes and treatments for obesity. In this way, this paper summarizes these researches, approaching the elements associated with higher obesity incidence and prevalence, the diseases related to overweight and the treatments for reducing body fat.

Index terms: obesity, etiology, diet therapy, diabetes mellitus, non-insulin-dependent, morbidity.

INTRODUÇÃO

A obesidade é provavelmente o mais antigo distúrbio metabólico, havendo relatos da ocorrência desta desordem em múmias egípcias e em esculturas gregas (Blumenkrantz, 1997). Recentemente, a obesidade pôde ser considerada a mais importante desordem nutricional nos países desenvolvidos, tendo em vista o aumento de sua incidência: acredita-se que atinja 10% da população desses países (Dyer, 1994) e que mais de um terço da população norte-americana esteja acima do peso desejável (Baron, 1995). A obesidade está sendo considerada uma epidemia mundial, presente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (Popkin & Doak, 1998). O aumento de sua incidência está distribuído em quase todas as raças e sexos, e atinge principalmente a população de 25 a 44 anos (Blumenkrantz, 1997).

Pode-se afirmar que as tendências de transição nutricional ocorrida neste século em diferentes países do mundo convergem para uma dieta mais rica em gorduras (particularmente as de origem animal), açúcares e alimentos refinados, e reduzida em carboidratos complexos e fibras, também conhecida como "dieta ocidental" (Monteiro et al., 1995). Aliando esse fator com o declínio progressivo da atividade física dos indivíduos, percebe-se alterações concomitantes na composição corporal, principalmente o aumento da gordura. No caso do Brasil, estudos comprovam que essa transição nos padrões nutricionais, relacionando-os com mudanças demográficas, socioeconômicas e epidemiológicas ao longo do tempo, estão refletindo na diminuição progressiva da desnutrição e no aumento da obesidade (Monteiro et al., 1995). Dados divulgados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia apontam que 80% da nossa população adulta é sedentária e que 32% dos adultos brasileiros são obesos (Sociedade..., 1999a,b).

Monteiro et al. (1995) encontraram informações importantes quanto ao aumento da prevalência da obesidade no Brasil, principalmente quando se considera que este aumento, apesar de estar distribuído em todos os estratos econômicos da população, é proporcionalmente mais elevado nas famílias de mais baixa renda. Isso também pode ser observado nos Estados Unidos, já que essa desordem nutricional atinge a sua população independente do nível socioeconômico, sendo predominantemente encontrada entre as pessoas de classe econômica baixa (Bray, 1992).

Ao estudar a obesidade e sua evolução, é certo admitir que o seu aumento implica definição de prioridades e estratégias de ação de Saúde Pública, em especial à prevenção e ao controle das doenças crônicas, reservando lugar de destaque à ações de educação em alimentação e nutrição e as práticas de atividades físicas que alcancem

de forma eficaz todas as camadas sociais da população (Monteiro et al., 1995).

Desse modo, este artigo tem como objetivo descrever os aspectos gerais da obesidade, abordando de forma sucinta e atualizada os elementos-chaves ligados ao aumento na sua prevalência e incidência, doenças relacionadas ao excesso de peso e os tratamentos mais utilizados para a redução da gordura corporal.

CAUSAS DA OBESIDADE

A obesidade não é uma desordem singular, e sim um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas que em última análise resultam no fenótipo de obesidade. Os princípios mendelianos e a influência do genótipo na etiologia desta desordem podem ser atenuados ou exacerbados por fatores não-genéticos, como o ambiente externo e interações psicossociais que atuam sobre mediadores fisiológicos de gasto e consumo energético (Jebb, 1997). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (World..., 1990), a ocorrência da obesidade nos indivíduos reflete a interação entre fatores dietéticos e ambientais com uma predisposição genética. Contudo, existem poucas evidências de que algumas populações são mais suscetíveis à obesidade por motivos genéticos, o que reforça serem os fatores alimentares – em especial a dieta e a atividade física – responsáveis pela diferença na prevalência da obesidade em diferentes grupos populacionais (World... 1990).

Dentre os fatores alimentares, pode-se destacar o excesso de energia e, principalmente, de lipídeos, favorecendo o aumento da adiposidade (World..., 1990; Rolls & Shide, 1992). Recentes estudos com mulheres obesas brasileiras têm apontado a alta ingestão de lipídeos, muito freqüente nessa população, apesar da amostra considerada ser pequena para predizer níveis populacionais (Pereira, 1998; Francischi et al., 1999). Outro aspecto alimentar ressaltado por Jebb (1997) é quanto a freqüência alimentar, já que os indivíduos que consomem maior número de pequenas refeições ao longo do dia apresentam peso relativamente menor do que aqueles que consomem número menor de grandes refeições. Quanto à prática de exercícios físicos, já é consenso que a medida que a sociedade se torna mais desenvolvida e mecanizada, a demanda por atividade física diminui, diminuindo o gasto energético diário (World..., 1990; Grundy, 1998).

Há também evidências sugerindo forte influência genética no desenvolvimento da obesidade, mas seus mecanismos ainda não estão esclarecidos. Acredita-se que esses fatores possam estar relacionados ao consumo e gasto energético. O controle do apetite e o comportamento alimentar também sofrem influência genética. Há indícios de que o componente genético atua sobre o gasto

energético, em especial sobre a taxa metabólica basal (TMB) (Baron, 1995; Grundy, 1998), a qual é, determinada principalmente pela quantidade de massa magra (Hill et al., 1993; Jebb, 1997). Além disso, deve-se considerar que há diferenças individuais na suscetibilidade à obesidade (Blumenkrantz, 1997).

Grundy (1998) destaca em sua revisão que o envelhecimento também está ligado ao ganho de peso, por estar associado a fatores como declínio na TMB em consequência da perda de massa muscular, diminuição na prática de atividades físicas e aumento no consumo alimentar.

Um certo número de desordens endócrinas também podem conduzir à obesidade, como por exemplo o hipotireoidismo e problemas no hipotálamo, mas estas causas representam menos de 1% dos casos de excesso de peso. Outros problemas dessa mesma origem incluem alterações no metabolismo de corticoesteróides, hipogonadismo em homens e ovariectomia em mulheres, e a síndrome do ovário policístico, a qual pode estar relacionada a mudanças na função ovariana ou à hipersensibilidade no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Baron, 1995; Jebb, 1997).

Problemas psicológicos também estão associados ao ganho de peso, como por exemplo estresse, ansiedade

e depressão (Baron, 1995; Jebb, 1997), influenciando principalmente o comportamento alimentar (Stunkard & Wadden, 1992).

Segundo Jebb (1997), provavelmente a etiologia da obesidade é uma das mais complexas. De fato, o seu desenvolvimento possui múltiplas causas e é o resultado de complexas interações entre fatores genéticos, psicológicos, socioeconômicos, culturais e ambientais (Blumenkrantz, 1997).

MORBIDADE E MORTALIDADE ASSOCIADAS À OBESIDADE

A obesidade está associada a algumas das mais prevalentes doenças na sociedade moderna. O maior risco é para o desenvolvimento de *diabetes mellitus*. Quando o Índice de Massa Corporal (IMC) (kg/m^2) está acima de 35, aumenta o risco de seu desenvolvimento em 93 vezes em mulheres e 42 vezes em homens (Jung, 1997). Os maiores riscos à saúde causados pela obesidade aumentam progressivamente e desproporcionalmente aumento de peso, numa curva conhecida como em forma de "J". Além disso, o risco de mortalidade agrava-se ainda mais para pessoas obesas fumantes (World..., 1990; Baron, 1995; Blumenkrantz, 1997) (Figura 1).

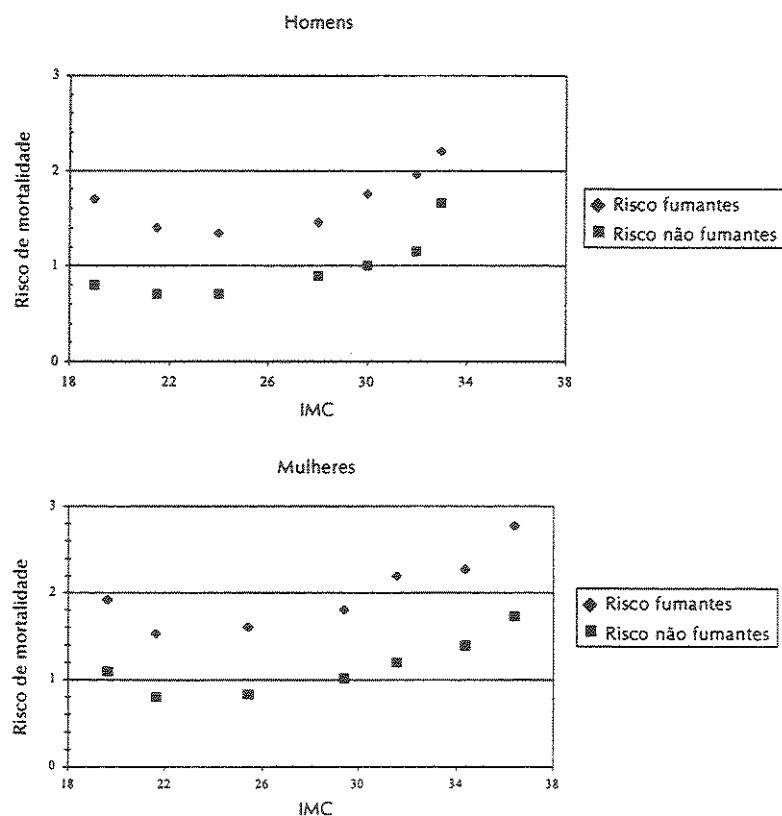


Figura 1. Taxa de mortalidade (média de todas as idades), para homens e mulheres, fumantes e não fumantes, em função do Índice de Massa Corporal (MC).

Fonte: Modificado de Word... (1990).

Comparando com pessoas de peso normal, homens com 20% acima do peso desejável têm 20% a mais de chance de morrer por todas as causas; possuem o risco duas vezes maior de falecer por diabetes; têm 40% a mais de chance de desenvolver disfunções na vesícula biliar e 25% a mais de doenças coronarianas. Em homens com 40% acima do peso desejável, a mortalidade por todas as causas é 55% maior, apresentam 70% a mais de chance de desenvolver doenças coronarianas, e o risco de morte por diabetes é quatro vezes maior do que entre pessoas de peso normal (Blumenkrantz, 1997).

Como pode-se perceber, apesar das doenças coronarianas representarem a maior causa de mortes relacionadas ao excesso de peso, as pessoas obesas freqüentemente desenvolvem outras condições que as predispõem à mortalidade, em especial o *diabetes mellitus* e doenças do trato digestivo, além das neoplasias (Jung, 1997).

A ocorrência de complicações da obesidade depende não apenas do excesso de peso, mas também da distribuição da gordura corporal, a qual pode estar localizada na região central ou abdominal (conhecida como obesidade em forma de maçã ou andróide) ou na região inferior ou do quadril (conhecida como em forma de pêra ou ginóide). A presença de tecido adiposo intra-abdominal é um fator de risco para distúrbios metabólicos (Grundy, 1998) e é determinada pela relação entre as circunferências da cintura e do quadril (Hauner, 1995).

***Diabetes mellitus* não-dependente de insulina**

A obesidade, particularmente aquela localizada na região abdominal, pode elevar o risco da ocorrência de *Diabetes Mellitus* não-dependente de insulina em dez vezes. (Blumenkrantz, 1997). Segundo Jung (1997), em torno de 75% dos pacientes diabéticos não-dependentes de insulina estão acima do peso desejável. Para aumento de 10% no peso corporal, há aumento de 2 mg/dl na glicemia em jejum (Blumenkrantz, 1997). Considerando a distribuição da gordura corporal, Jung (1997) afirma que a circunferência da cintura maior do que 100 cm pode isoladamente elevar o risco do desenvolvimento de diabetes em 3,5 vezes, mesmo após um controle do IMC.

No desenvolvimento de diabetes, o tecido adiposo atua aumentando a demanda por insulina e, em pacientes obesos, criando resistência à esta, o que ocasiona aumento na glicemia e conseqüente hiperinsulinemia. Contudo, a sensibilidade do tecido adiposo à insulina pode permanecer alta, o que sugere que a lipogênese possa estar favorecida. Em alguns casos, essa resistência pode ser atribuída à diminuição na concentração de receptores de insulina, ou em falha no mecanismo de trânsito celular (Blumenkrantz, 1997).

Há um conjunto de desordens metabólicas e de complicações vasculares decorrentes da obesidade,

denominado Síndrome Metabólica ou Síndrome X (Ivkovic-Lazar et al., 1992; Grundy, 1998). Segundo Hauner (1995), os componentes dessa síndrome são caracterizados pela hiperinsulinemia e por várias formas e graus de resistência à insulina, que explicam a relação entre várias disfunções e obesidade. Para Krotkiewski (1994), o aumento da resistência à insulina e a conseqüente hiperinsulinemia em mulheres obesas estão associados ao aumento do tecido adiposo abdominal e as alterações hormonais. A hiperinsulinemia promove inibição da síntese de proteínas específicas transportadoras de testosterona. Conseqüentemente, há aumento da concentração de testosterona livre, o que induz características andrógenas em mulheres, como o acúmulo de gordura na região abdominal. Dessa forma, a diabetes tipo II é agravada, uma vez que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia são fatores predisponentes para o acúmulo de gordura abdominal e para várias outras doenças, como a hipertensão, as doenças cardiovasculares (DeFronzo & Ferrannini, 1991) e as neoplasias (Stoll, 1995).

Hipertensão

Em jovens adultos de 20 a 45 anos, a prevalência da hipertensão é seis vezes maior em obesos do que em não obesos (Blumenkrantz, 1997). Para cada aumento de 10% na gordura corporal, há elevação na pressão arterial sistólica de aproximadamente 6,0 mmHg e na diastólica de 4,0 mmHg (Jung, 1997).

A obesidade abdominal está mais associada ao aumento da pressão arterial do que a obesidade localizada na região do quadril. Em pacientes obesos, o acúmulo de gordura intra-abdominal resulta aumento da liberação de ácidos graxos livres (AGL) na veia porta, elevando a síntese hepática de triacilgliceróis, aumentando a resistência à insulina e a hiperinsulinemia (Blumenkrantz, 1997). Segundo DeFronzo & Ferrannini (1991), a hipertensão é decorrente da resistência a esse hormônio e da hiperinsulinemia, as quais contribuem para aumento de retenção de sódio pelas células e na atividade do sistema nervoso simpático, distúrbio no transporte iônico da membrana celular e conseqüente aumento da pressão sanguínea.

Doenças cardiovasculares

As três principais causas de morte no Brasil são o infarto do miocárdio, a insuficiência cardíaca e o acidente vascular cerebral, representando 300 mil mortes anuais ou 820 por dia. O total de mortes no Brasil por doença cardiovascular é de 34,0% (Sociedade..., 1999b). Krummel (1998) cita os países que apresentam as maiores taxas de mortes por essa causa: Federação Russa (45,2%), Bulgária

(53,6%), Inglaterra (45,4%), Alemanha (39,6%), Noruega (45,0%), Áustria (40,3%) e Estados Unidos (38,8%). Esses são apenas alguns exemplos da verdadeira epidemia mundial que vêm ocorrendo, conhecida pelos cardiologistas como a epidemia da cardiopatia isquêmica (Sociedade..., 1999b).

Para cada 10% de aumento no peso corporal, há aumento na incidência de doenças coronarianas em aproximadamente 20%, além da elevação no colesterol plasmático em torno de 12 mg/dl (Blumenkrantz, 1997). Isso está relacionado com a dislipidemia na obesidade, representada pela elevação do colesterol total, da lipoproteína de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein* – LDL-colesterol) e dos triglicérides circulantes, e diminuição na lipoproteína de alta densidade (*High Density Lipoprotein* – HDL-colesterol). Esse risco pode se tornar mais acentuado quando o ganho de peso está acompanhado por redução na atividade física e alta ingestão de ácidos graxos saturados (Jung, 1997; Grundy, 1998).

Segundo Defronzo & Ferrannini (1991), as doenças cardiovasculares têm origem também com a hiperinsulinemia, a qual aumenta a síntese de lipoproteína de muito baixa densidade (*Very Low Density Lipoprotein* – VLDL-colesterol), conduzindo a hipertrigliceridemia. Com isso ocorre aumento no transporte arterial de colesterol e eleva-se a síntese de lipídeos endógenos. Posteriormente, há aumento na síntese de colágeno nas células da parede vascular e na formação de placas de lipídeos nas artérias associada a diminuição de sua remoção. Assim, haverá predisposição à formação do ateroma, elevando a probabilidade de ocorrência de problemas cardiovasculares.

A localização do tecido adiposo na região abdominal também predispõe a problemas cardiovasculares. Uma forma simples para medir o grau de adiposidade intra-abdominal consiste na razão entre as circunferências da cintura e do quadril: para homens, o risco de desenvolver esse tipo de doença aumenta quando a relação cintura/quadril é acima de 1,0 e, para mulheres, quando essa relação é acima de 0,8. Quando isso ocorre em mulheres pré-menopausa, há diminuição progressiva na ligação entre os hormônios sexuais e a globulina, aumentando a concentração de testosterona livre, o que eleva a atividade androgênica e as concentrações de AGL. Em mulheres pós-menopausa a deficiência de estrógeno também contribui para a distribuição de tecido adiposo característico do sexo masculino, e a perda da função ovariana está associada com o desenvolvimento de problemas aterogênicos (Gaspard, 1995).

Neoplasias

Homens com sobrepeso têm mortalidade significativamente maior por câncer colorectal e de próstata:

homens cujo peso é cerca de 130% maior do que o peso médio para o seu biótipo têm 2,5 mais chances de morrer por câncer de próstata que indivíduos normais (Blumenkrantz, 1997).

Mulheres acima do peso também têm maiores chances de desenvolverem câncer de colo uterino, ovário e mama (Blumenkrantz, 1997; Jung, 1997). Segundo Stoll (1995), além da contribuição do excesso de peso para o aumento na ocorrência de neoplasias, a concentração do tecido adiposo na região abdominal aliada à síndrome de resistência a insulina em obesas, elevam o risco de câncer de mama.

Disfunções endócrinas

Mulheres obesas, em especial as que apresentam obesidade abdominal, desenvolvem irregularidades no ciclo menstrual e amenorréias e apresentam mais problemas durante a gravidez, como a síndrome hipertensiva e a toxemia (Givens, 1992; Blumenkrantz, 1997). Garotas obesas geralmente possuem a menarca em idades mais novas do que jovens com peso normal, já que a menstruação é provavelmente iniciada quando o peso corporal atinge certa massa corporal crítica (Blumenkrantz, 1997). O aumento do tecido adiposo intra-abdominal, da concentração de testosterona livre e da resistência à insulina também pode implicar desenvolvimento da síndrome do ovário policístico (Jung, 1997).

Disfunção da vesícula biliar

A formação de cálculo na vesícula biliar é a forma mais comum de doença do trato digestivo em obesos. Mulheres obesas entre 20 e 30 anos apresentam um risco seis vezes maior no desenvolvimento de disfunção na vesícula biliar do que mulheres com o peso normal. Com a idade, em torno de 60 anos aproximadamente, um terço das mulheres obesas devem apresentar essa doença. A associação entre obesidade e cálculo na vesícula biliar pode relacionar-se com dois fatores: aumento no colesterol circulante quando os estoques de tecido adiposo são mobilizados; e aumento na taxa em que o colesterol é excretado na bile. A formação do cálculo na vesícula biliar depende da precipitação do colesterol de bile saturada. Para cada 1 kg de gordura corporal, aproximadamente 20 mg/dl de colesterol é sintetizado e, em obesos, a bile é muito mais saturada com colesterol (Blumenkrantz, 1997; Jung, 1997).

Problemas pulmonares

Há uma série de disfunções pulmonares em indivíduos obesos, como por exemplo a chamada síndrome

Pickwickian ou síndrome da obesidade-hipoventilação, caracterizada por sonolência e redução da ventilação. Há queda uniforme no volume de reserva expiratório e na capacidade vital (Kopelman, 1992). O aumento na quantidade de gordura acumulada na região peitoral e abdominal limita os movimentos respiratórios e diminui o volume pulmonar (Jung, 1997). Na medida em que o indivíduo se torna mais obeso, ocorre sobrecarga muscular para a ventilação, resultando em disfunção da musculatura respiratória (Blumenkrantz, 1997).

Artrites

A relação entre artrite e obesidade consiste em problema mecânico e não metabólico (Blumenkrantz,

1997). O excesso de peso facilita a ocorrência de traumas, principalmente nas articulações, como a osteoartrite no joelho. Contudo, o excesso de tecido adiposo pode atuar no metabolismo esquelético, devido à alteração no metabolismo de estrógeno (Rössner, 1989; Bollet, 1992).

A obesidade ainda pode ser associada a uma série de desordens, como problemas no trato digestivo (problemas no fígado, esofagite), tromboembolias, diminuição na capacidade cardíaca e problemas de pele, maior incidência de complicações cirúrgicas e obstétricas, e mais suscetibilidade a acidentes. Apesar da obesidade não estar associada ao aumento de risco em problemas psiquiátricos, geralmente esses pacientes têm incidência maior de problemas psicológicos e de discriminação social (Baron, 1995) (Quadro 1).

Quadro 1. Morbidade em pessoas obesas.

Cardiovasculares	Região peitoral
Hipertensão	Câncer de mama
Doenças coronarianas	Ginecomastia
Acidente vascular cerebral	Útero
Veias varicosas	Câncer endometrial
Trombose venosa profunda	Câncer cervical
Respiratórias	Urológico
Falta de ar	Câncer de próstata
Apnéia durante o sono	Incontinência urinária
Síndrome hipoventilação	
Gastrintestinais	Pele
Hérnia de hiato	Micoses
Cálculo na vesícula biliar	Linfoedemas
Cirrose e esteatose hepática	Celulites
Hemorróida	Acantose
Câncer colorectal	Ortopédicas
Metabólica	Osteoartrites
Hiperlipidemia	Gota
Resistência à insulina	Endócrinas
<i>Diabetes mellitus</i>	Redução no GH
Síndrome do ovário policístico	Redução na resposta à prolactina
Hiperandrogenização	Respostas hiperdinâmicas do ACTH ao CRH
Irregularidades menstruais	Aumento do cortisol livre na urina
Neurológica	Alterações nos hormônios sexuais
Bloqueio nervoso	Gravidez
Renal	Complicações obstétricas
Proteinúria	Operação por cesariana
	Bebês muito grandes
	Defeitos no tubo neural

GH = hormônio do crescimento; ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador de ACTH
 Fonte: Modificado de Jung (1997).

TRATAMENTOS PARA A REDUÇÃO DA OBESIDADE

Muitos estudos demonstram que a redução da quantidade de massa corporal, em especial de gordura,

melhora a qualidade de vida e diminui a morbidade e a mortalidade de pacientes obesos. Jung (1997) ilustra em sua revisão os benefícios da perda de 10 kg de peso para a saúde desses indivíduos (Quadro 2).

Quadro 2. Benefícios da diminuição de 10 kg no peso corporal.

Mortalidade	Queda de 20-25% na mortalidade total Declínio de 30-40% nas mortes por diabetes 40-50% de diminuição nas mortes por neoplasias da obesidade
Pressão arterial	Queda de 10 mmHg na pressão sistólica Diminuição de 20 mmHg na pressão diastólica
Angina	Redução nos sintomas em 91% Aumento de 33% na tolerância ao exercício
Lipídeos	Diminuição de 10% no colesterol total Declínio de 15% no LDL-colesterol Diminuição de 30% nos triglicérides circulantes Aumento em 8% no HDL-colesterol
Diabetes	Redução no risco de desenvolvimento de diabetes maior do que 50% Diminuição de 30-50% na glicemia de jejum Declínio de 15% em HbA1c

Fonte: Modificado de Jung (1997)

Contudo, deve-se questionar a relação entre redução de peso e de gordura corporal, os quais, na maioria das vezes, são utilizados como sinônimos de forma errônea. É possível reduzir a gordura corporal, sem diminuir o peso quando, por exemplo, ocorre ganho de massa muscular. O aumento de massa muscular pode ser superior ao peso de gordura reduzido, levando ao aumento no peso corporal total. Assim, a ênfase no tratamento da obesidade deve ser na redução da gordura corporal, já que apenas a perda de gordura promoverá benefícios à saúde.

Para conseguir essa diminuição da massa gordurosa é necessário um balanço energético negativo, condição na qual o gasto supera o consumo de energia, pois os estoques de energia do organismo são consumidos para sustentar processos metabólicos, levando à perda de peso. Para que isso ocorra, deve-se considerar três componentes da equação de balanço energético, definida como: $\text{Gasto energético} = \text{TMB} + E_{\text{exercício físico}} + \text{ETA}$ na qual a TMB é a taxa metabólica basal, $E_{\text{exercício físico}}$ corresponde à energia gasta nas atividades físicas e ETA é o efeito térmico do alimento (Hill et al., 1993).

A taxa metabólica basal depende da idade, sendo determinada principalmente pelo total de massa magra (Hill et al., 1993). A energia gasta durante as atividades físicas depende da intensidade e da duração desta, e corresponde ao maior efeito sobre o consumo de energia humana, já que é possível gerar taxas metabólicas dez vezes superiores aos valores de repouso durante um exercício com participação de grandes grupos musculares. O efeito térmico do alimento, também conhecido por

termogênese de indução dietética, deve-se principalmente aos processos de digestão, absorção e assimilação dos nutrientes, e representa, para uma pessoa ativa, apenas uma pequena parte do gasto energético diário (McCardle et al., 1992). Entretanto, algumas considerações devem ser feitas: ao estimar o gasto calórico do exercício físico e o efeito térmico do alimento, estaremos somando, durante o espaço de tempo que dura esta atividade, o gasto basal mais o gasto da atividade ou da alimentação. Assim, deve-se debitar do tempo total da TMB esse período de exercício e de alimentação.

A literatura é extensa quanto aos diferentes tratamentos para a obesidade, porém ainda não foi possível alcançar uma conclusão definitiva (Cowburn et al., 1997).

Dieta

Muitos tratamentos para a obesidade envolvem a restrição da ingestão energética total, uma das formas de alcançar o déficit energético e reduzir o peso corporal (Raccette et al., 1995a). Segundo Wirth (1995). A dieta para redução de peso deve limitar a ingestão total energética. Duas estratégias comumente utilizadas são o uso das *Very Low Calorie Diets* (VLCD) com consumo energético menor de 800 kcal/dia, e as restrições energéticas moderadas, com consumo de 1200 kcal/dia ou mais (Cowburn et al., 1997). No caso das VLCD, a perda de peso é mais rápida, em torno de 1,5-2,5 kg por semana, enquanto na restrição moderada a diminuição é

de 0,5-0,6 kg/semana. Contudo, o maior problema das VLCD é a dificuldade da manutenção do peso perdido após o término da dieta (Cowburn et al., 1997). Segundo American... (1983), dietas que restringem severamente o consumo energético, bem como jejuns prolongados, são cientificamente indesejáveis e perigosos para a saúde, resultando em perdas de grandes quantidades de água, eletrólitos, minerais, glicogênio e outros tecidos isentos de gordura, com mínima redução de massa adiposa.

Ilarde & Tuck (1994) acreditam que não só o total energético deve ser controlado para pacientes que apresentam a síndrome metabólica, afirmando que a dieta deve conter alta porcentagem de energia derivada de carboidratos e baixa de lipídeos, além de controle na quantidade de colesterol na dieta, a fim de reduzir as chances de ocorrência de problemas cardiovasculares. Do mesmo modo, Lean et al. (1989) defendem dietas ricas em carboidratos e pobre em lipídeos, para prevenção de obesidade e manutenção do peso adequado. De fato, a composição da dieta parece influenciar a redução de peso: dietas ricas em lipídeos podem criar balanço positivo deste nutriente no organismo, ou seja, seu consumo é maior do que a sua oxidação. Isso ocorre porque o aumento na ingestão de lipídeos não estimula a sua oxidação, o que ocorre com carboidratos e proteínas, e porque a eficiência do organismo em estocar os lipídeos da dieta como reservas de gordura é muito alta, superior a 95% (Hill et al., 1993; Swinburn & Ravussin, 1993).

A quantidade adequada de fibras alimentares tem importante função na dieta para redução de obesidade, tais como: redução na ingestão energética; aumento no tempo de esvaziamento gástrico; diminuição na secreção de insulina; aumento na sensação de saciedade; redução na digestibilidade; redução no gasto energético e aumento na excreção fecal de energia (Rössner, 1992). Dietas ricas em fibras também contribuem para a minimização dos problemas de doenças cardiovasculares, devido à redução do colesterol plasmáticos e da LDL. As fibras provavelmente interferem no metabolismo dos esteróides, que começa no trato gastrointestinal. Essa interferência ocorre por serem as fibras pouco digeridas e absorvidas pelo organismo humano, aumentando a excreção fecal de colesterol presente nos ácidos biliares (O'Dea, 1991; Truswell & Beynen, 1992).

Sujeitos submetidos a dietas hipocalóricas sofrem mudanças adaptativas que ocorrem em resposta à limitação no consumo energético para permitir o prolongamento da vida do indivíduo. À medida que o consumo energético é restrito, o gasto energético diminui, levando à redução da perda de peso com o tempo, em consequência de mudanças na composição corporal (Shetty, 1990). São responsáveis por essas modificações a redução na taxa metabólica basal (TMB) (Ballor et al., 1996), a diminuição na massa magra (Ravussin et al., 1985); e a redução no custo energético do movimento pela queda nas dimensões corporais (Froidevaux et al., 1993), que diminui a oxidação de gorduras (Ballor et al., 1996).

A American... (1983) recomenda que a perda de peso deve ser resultado da máxima redução de gordura corporal e de mínima perda de massa magra, representando sucesso na manutenção do peso perdido, poucos riscos de desnutrição e de complicações médicas. Apenas com dieta hipocalórica, isso é pouco provável: o estudo realizado por Hill et al. (1987) demonstrou que indivíduos sedentários consumindo 800 kcal/dia durante 5 semanas perderam $8,2 \pm 0,5\%$ de seu peso corporal inicial, sendo que $57 \pm 4\%$ desse total perdido foi de gordura e $43 \pm 4\%$ foi de massa magra.

A redução na TMB é um dos mais constantes resultados observados durante experimentos com déficit energético. Inicialmente (nas primeiras duas ou três semanas), a redução na TMB não pode ser atribuída à mudanças na composição corporal, e sim ao aumento na eficiência do metabolismo dos tecidos ativos. Com o prosseguimento da restrição, esta queda na TMB ocorre devido a perda destes tecidos ativos, em especial dos tecidos magros. Muitos mecanismos fisiológicos operam na diminuição da atividade metabólica, tais como diminuição da atividade do sistema nervoso simpático, mudanças periféricas no metabolismo tireoidiano, redução na secreção de insulina, mudanças na secreção de glucagon, hormônio de crescimento (*Grow Hormony* - GH) e glucocorticóides. Essas mudanças promovem a mobilização de substratos endógenos, conduzindo a maior circulação de ácidos graxos e corpos cetônicos, além de aumentar o catabolismo de proteínas, atuando sobre a diminuição do gasto energético (Shetty, 1990).

Tais alterações fisiológicas em resposta ao déficit energético podem trazer consequências para o organismo: redução de proteína muscular, ou mesmo a diminuição de proteína hepática (Walberg, 1989). Alterações mais sérias podem ocorrer na proteína das fibras musculares cardíacas: exames dos corações de 17 pacientes que morreram após se submeterem a grande redução de peso (mais de 30% do peso inicial) revelaram redução da massa cardíaca e atrofia das fibras musculares desse órgão (Van Itallie & Yang, 1984). Não há dúvidas que restrições energéticas alteram a massa magra, sendo esses efeitos mais intensos quanto maior for o déficit energético (Sweeney et al., 1993) e mais prolongado for o período de tempo de restrição pelo qual o indivíduo foi submetido.

Um tratamento que previna ou mesmo que diminua esse efeito oferece vantagem frente aos demais (Racette et al., 1995a). A inclusão de exercícios físicos pode ser favorável nesse sentido.

Exercícios físicos

O exercício físico regular resulta benefícios para o organismo, como melhora na capacidade cardiovascular e respiratória, diminuição na pressão arterial em hipertensos,

melhora na tolerância à glicose e na ação da insulina (Dengel *et al.*, 1998). O exercício regular está associado com diminuição da mortalidade em geral e a longo prazo (Baron, 1995).

Segundo Blair (1993), indivíduos fisicamente ativos e com excesso de peso apresentam menor morbidade e mortalidade que aqueles sedentários, pelo aumento na sensibilidade à insulina e melhora na tolerância à glicose, e no metabolismo lipídico (Oshida *et al.*, 1989). Sabe-se que um dos transportadores de glicose na células musculares e adipócitos (Glut 4) é regulado pela atividade contrátil dos músculos, e insulina. Esses dois estímulos translocam essa proteína dos compartimentos intracelulares para a membrana plasmática, para receber e transportar a glicose para dentro da célula (Hardin *et al.*, 1995).

O exercício contribui para redução de peso através da criação de balanço energético negativo (Melby *et al.*, 1993). Contudo, atingir altos gastos energéticos durante a atividade física requer a capacidade do indivíduo para se exercitar por longos períodos em altas intensidades, o que é possível para pessoas treinadas. Por esse motivo, a dieta isolada é mais eficiente para produzir déficit energético do que o exercício físico (Björntorp, 1995; Saris, 1995), o que fez alguns autores desconsiderarem a importância deste na obesidade (Garrow, 1995). De fato, esperar que um sedentário no início de um programa de exercícios alcance o mesmo gasto energético induzido pela dieta hipocalórica é irreal, mas não significa que o exercício desempenhe apenas um impacto marginal na perda de peso a longo prazo (Melby *et al.*, 1998). O aumento da prática de atividade física significa uma perturbação no equilíbrio do balanço energético e de macronutrientes. O treinamento induz à mudanças adaptativas: o aumento na capacidade de se exercitar em altas intensidades por períodos maiores, e o aumento da oxidação de gorduras, que promove sua perda gradual e mantém o peso perdido alcançado inicialmente com a dieta hipocalórica (Melby *et al.*, 1998). De fato, o estudo recente de Nicklas *et al.* (1997) demonstra que o exercício aeróbio combinado à dieta previne o declínio na resposta lipolítica e na oxidação de gorduras que ocorre em obesos submetidos apenas à dieta. Outro aspecto positivo da combinação dieta e exercícios é quanto à manutenção do peso perdido; Miller *et al.* (1997) concluíram em sua meta-análise que, após um ano do final do tratamento, a manutenção do peso perdido em dois grupos de obesos (submetidos a dieta isolada ou combinada com exercícios por 15 semanas) é maior no grupo exercitado.

O exercício físico é uma forma de tratamento de obesidade que eleva o gasto energético e minimiza os efeitos negativos da restrição energética, pois é capaz de reverter a queda na TMB (Molé *et al.*, 1989). Segundo Forbes (1992), o exercício aeróbio preserva a massa magra, e ajuda a manter a TMB durante um programa de redução de peso, desde que não haja um déficit energético muito grande. Além disso, a combinação de dieta e de exercício de intensidade moderada geralmente promove uma maior perda de peso do que a dieta isolada. O exercício

combinado à restrição energética promove redução no peso corporal, maximizando a perda de gordura e minimizando a perda de massa magra (Hill *et al.*, 1987; Kempen *et al.*, 1995; Racette *et al.*, 1995b; Cowburn *et al.*, 1997). As alterações de composição corporal induzidas pelo treinamento físico também dependem do tipo, da intensidade e duração deste, sendo que os efeitos de manutenção de massa magra são freqüentemente vistos quando se aplica treinamentos de força (Ballor *et al.*, 1988; Ross *et al.*, 1995; Geliebter *et al.*, 1997).

No entanto, outros estudos mostram que, apesar dos numerosos benefícios da atividade física regular, esta não trouxe mudanças significativas no peso, na composição corporal e na TMB (Katch *et al.*, 1988; Donnelly *et al.*, 1991). Mas Racette *et al.* (1995a) observaram que o exercício aeróbio promoveu perda de massa gorda e manteve o gasto energético total diário, por aumentar o tempo de atividade física diária, e concluem que esse tipo de exercício em associação ao controle nutricional é um componente importante no tratamento da obesidade.

Os estudos realizados por King *et al.* (1994) também apontaram que o exercício pode apresentar um efeito anoréxico - uma temporária supressão da fome - acompanhado por adiamento da alimentação após a sessão de exercício.

Racette *et al.* (1995b) referem a maior adesão à dieta entre aqueles que associam a atividade física. Ao estudar 30 mulheres obesas por 12 semanas, divididas em dois grupos: aquele que pratica exercício aeróbio e faz dieta e o que faz exclusivamente dieta, os autores notaram que o grupo exercitado seguiu a dieta de forma mais efetiva.

Tendo em vista os inúmeros benefícios que o exercício físico regular induz, este deve ser parte das estratégias de redução de gordura corporal.

Medicamentos

O tratamento medicamentoso para redução da obesidade utiliza as seguintes drogas: anfetaminas, fenfluraminas, fenterminas, dietilpropiona, mazindol, pemolina, fenilpropanolamina e os anti-depressivos, fluoxitena e sertralina, entre outras. Há muitas controvérsias sobre a utilização destes, pelos escassos estudos sobre seus efeitos a longo prazo. Os remédios criam uma expectativa de cura para a obesidade e as pessoas comumente voltam a engordar com a suspensão do medicamento. Os efeitos colaterais normalmente observados incluem sonolência, nervosismo e distúrbios no trato gastrointestinal (Baron, 1995).

Mudança comportamental

Tendo em vista fatores cognitivos e emocionais associados ao aumento do consumo de alimentos (Foreyt

& Goodrick, 1993), a mudança comportamental tem sido usada no tratamento da obesidade. O auto-monitoramento faz parte do programa de mudança comportamental e consiste em auto-observação dos fatos, sentimentos, pensamentos e atitudes que ocorrem antes, durante e após as tentativas de manter um comportamento prudente ao alimentar-se e na prática de exercícios físicos (Foreyt & Goodrick, 1993). Segundo Atkinson et al. (1992), os componentes de um programa de mudança comportamental incluem: educação sobre a etiologia e a fisiopatologia da obesidade; educação alimentar, nutricional e novas técnicas dietéticas; educação através da fisiologia do exercício, estratégias, técnicas e monitoramento da atividade física; conhecimento de estratégias para evitar o ganho de gordura novamente; apoio familiar, social e acompanhamento de uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde.

PREVENÇÃO

A importância da redução da obesidade para a saúde pública, o interesse social e os investimentos econômicos em alimentação e na qualidade de vida de pessoas obesas indicam que, estudos rigorosos sobre a prevenção e o tratamento da obesidade são essenciais (Hyman et al., 1993). Algumas medidas preventivas citadas por Gill (1997) em sua revisão consideram a interação entre estratégias administrativas e a comunidade, tais como: alterações na estrutura urbana, como construção de calçadas seguras e de ciclovias; melhora nos designs das construções a fim de facilitar o uso de escadas; legislação e regulação dos rótulos dos produtos alimentícios; subsídios para produtores de alimentos com pouca densidade calórica (em especial, frutas e vegetais); incentivos fiscais para empresas que incentivem a prática de atividades físicas dos empregados; consultoria nutricional para refeições escolares e empresariais, entre outras. De fato, intervir de maneira preventiva sobre a obesidade tende a ser mais fácil, menos caro e potencialmente mais efetivo.

AGRADECIMENTOS

À bibliotecária Maria Lúcia F. Ferraz do Centro de Informação e Referência (CIR) em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da USP, pelas informações técnicas indispensáveis à execução desse trabalho.

À Letícia A. Sawada, médica e mestranda da EEEF-USP e a todos da equipe do Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicado à Atividade Motora da EEEF-USP, pelo apoio, colaboração e competência em todas atividades por nós realizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Position stand: proper and improper weight loss programs. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Baltimore, v.15, p.9-13, 1983.
- ATKINSON, R.L., FUCHS, A., PASTORS, J.C., SAUNDERS, J.T. Combination of very-low-calorie diet and behavior modification in the treatment of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.56, n.1, p.199S-202S, 1992. Supplement.
- BALLOR, D.L., KATCH, V.L., BECQUE, M.D., MARKS, C.R. Resistance weight training during caloric restriction enhances lean body weight maintenance. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.47, n.1, p.19-25, 1988.
- BALLOR, D.L., HARVEY-BERINO, J.R., ADES, P.A., CRYAN, J., CALLES-ESCONDON, J. Contrasting effects of resistance and aerobic training on body composition and metabolism after diet-induced weight loss. *Metabolism*, London, v.45, n.2, p.179-183, 1996.
- BARON, R. *Understanding obesity and weight loss* [online]. 1995 [citado em 28/8/97]. Available from WWW: <URL: <http://www-med.stanford.edu/school/DCIM/Teaching/Modules/obesity.html>>.
- BJÖRNTORP, P. Evolution of the understanding of the role of exercise in obesity and its complications. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, Hampshire, v.19, n.4, p.1S-4S, 1995. Supplement.
- BLAIR, S.N. Evidence for success of exercise in weight loss and control. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.119, n.7 (Pt 2), p.702-706, 1993.
- BLUMENKRANTZ, M. *Obesity: the world's metabolic disorder* [online]. Beverly Hills, 1997. [citado em 28/8/97]. Available from WWW: <URL: <http://www.quantumhpc.com/obesity.htm>>.
- BOLLET, A.J. Obesity and musculoskeletal disease. In: BJÖRNTORP, P., BRODOFF, B.N. *Obesity*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992. p.563-567.
- BRAY, G. An approach to the classification and evaluation of obesity. In: BJÖRNTORP, P., BRODOFF, B.N. *Obesity*, Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992. p.294-308.
- COWBURN, G., HILLSDON, M., HANKEY, C.R. Obesity management by life-style strategies. *British Medical Bulletin*, London, v.53, n.2, p.389-408, 1997.
- DEFRONZO, R.A., FERRANNINI, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, New York, v.14, n.3, p.173-194, 1991.
- DENGEL, D.R., HAGBERG, J.M., PRATLEY, R.E., ROGUS, E.M., GOLDBERG, A.P. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. *Metabolism*, London, v.47, n.9, p.1075-1082, 1998.
- DONNELLY, J.E., PRONK, N.P., JACOBSEN, D.J., PRONK, S.J., JAKICIC, J.M. Effects of a very-low-calorie diet and physical-training regimens on body composition and resting metabolic rate in obese females. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.54, n.1, p.56-61, 1991.
- DYER, R.G. Traditional treatment of obesity: does it work? *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*, London, v.8, n.3, p.661-688, 1994.
- FORBES, G. B. Exercise and lean weight: the influence of body weight. *Nutrition Reviews*, Washington DC, v.50, n.6, p.157-161, 1992.

- FOREYT, J.P., GOODRICK, G.K. Evidence for success of behavior modification in weight loss and control. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.119, n.7 (Pt 2), p.698-701, 1993.
- FRANCISCHI, R.P., KLOPPER, M., PEREIRA, L.O., CAMPOS, P.L., SAWADA, L.A., SANTOS, R., VIEIRA, P., LANCH JR, A.H. Efeito da intensidade da atividade física e da dieta hipocalórica sobre consumo alimentar, a composição corporal e a colesterolemia em mulheres obesas. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, Porto Alegre, v.14, n.1, p.1-8, 1999.
- FROIDEVAUX, F., SCHUTZ, Y., CHRISTIN, L., JÉQUIER, E. Energy expenditure in obese women before and during weight loss, after refeeding, and in the weight-relapse period. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.57, n.1, p.35-42, 1993.
- GARROW, J.S. Exercise in the treatment of obesity: a marginal contribution. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, Hampshire, v.19, n.4, p.126S-129S, 1995. Supplement.
- GASPARD, U.J. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas*, Limerick, v.21, n.3, p.171-178, 1995.
- GELIEBTER, A., MAHER, M.M., GERACE, L., GUTIN, B., HEYMSFIELD, S.B., HASHIM, S.A. Effects of strength or aerobic training on body composition, resting metabolic rate, and peak oxygen consumption in obese dieting subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.66, n.3, p.557-563, 1997.
- GILL, T.P. Key issues in the prevention of obesity. *British Medical Bulletin*, London, v.53, n.2, p.359-388, 1997.
- GIVENS, J.R. Reproductive and hormonal alterations in obesity. In: BJÖRNTORP, P., BRODOFF, B. N. *Obesity*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992. p.540-549.
- GRUNDY, S.M. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.67, n.3, p.563S-572S, 1998. Supplement.
- HARDIN, D.S., AZZARELLI, B., EDWARDS, J., WIGGLESWORTH, J., MAIANU, L., BRECHTEL, G., JOHNSON, A., BARON, A., GARVEY, W.T. Mechanisms of enhanced insulin sensitivity in endurance-trained athletes: effects on blood flow and differential expression of GLUT 4 in skeletal muscles. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bethesda, v.80, n.8, p.2437-2446, 1995.
- HAUNER, H. Abdominal obesity and coronary heart disease: pathophysiology and clinical significance. *Herz*, München, v.20, n.1, p.47-55, 1995.
- HILL, J.O., SPARLING, P.B., SHIELDS, T.W., HELLER, P.A. Effects of exercise and food restriction on body composition and metabolic rate in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.46, n.4, p.622-630, 1987.
- HILL, J.O., DROUGAS, H., PETERS, J.C. Obesity treatment: can diet composition play a role? *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.119, n.7 (Pt 2), p.694-697, 1993.
- HYMAN, F.N., SEMPOS, E., SALTSMAN, J., GLISMANN, W.H. Evidence for success of caloric restriction in weight loss and control-summary of data from industry. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.119, n.7 (Pt 2), p.681-687, 1993.
- ILARDE, A., TUCK, M. Treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its complications: a state of the art review. *Drugs and Aging*, Auckland, v.4, n.6, p.470-491, 1994.
- IVKOVIC-LAZAR, T., LEPSANOVIC, L., BABIC, L., STOKIC, E., TESIC, D., MEDIC-STOJANOSKA, M. The metabolic X syndrome: 4 case reports. *Medicinski Pregled*, Novi Sad, v.45, n.5/6, p.210-214, 1992.
- JEBB, S.A. Aetiology of obesity. *British Medical Bulletin*, London, v.53, n.2, p.264-285, 1997.
- JUNG, R. Obesity as a disease. *British Medical Bulletin*, London, v.53, n.2, p.307-321, 1997.
- KATCH, V., BECQUE, D., MARKS, C., MOOREHEAD, C., ROCCHINI, A. Basal metabolism of obese adolescents: inconsistent diet and exercise effects. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.48, n.3, p.565-569, 1988.
- KEMPEN, K.P.G., SARIS, W.H.M., WESTERTERP, K.R. Energy balance during an 8-wk energy-restricted diet with and without exercise in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.62, n.4, p.722-729, 1995.
- KING, N.A., BURLEY, V.J., BLUNDELL, J.E. Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *European Journal of Clinical Nutrition*, Hampshire, v.48, n.10, p.715-724, 1994.
- KOPELMAN, P.G. Altered respiratory function in obesity: sleep-disordered breathing and the Pickwickian syndrome. In: BJÖRNTORP, P., BRODOFF, B.N. *Obesity*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992. p.568-575.
- KROTKIEWSKI, M. Role of muscle morphology in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. *Presse Medicale*, Paris, v.23, n.30, p.1393-1399, 1994.
- KRUMMEL, D. Nutrição na doença cardiovascular. In: MAHAN, L.K., ESCOTT-STUMP, S. *Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia*. 9.ed. São Paulo: Roca, 1998. p.525-68.
- LEAN, M.E.J., JAMES, W.P.T., GARTHWAITE, P.H. Obesity without overeating? Reduced diet-induced thermogenesis in post-obese women, dependent on carbohydrate and not fat intake. In: BJÖRNTORP, P., RÖSSNER, S. *Obesity in Europe 88: proceedings of the 1st european congress on obesity*. London: John Libbey, 1989. p.29-41.
- McCARDLE, W.D., KATCH, F.I., KATCH, V.L. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p.102-112.
- MELBY, C.L., SCHOLL, C., EDWARDS, G., BULLOUGH, R. Effect of acute resistance exercise on post exercise energy expenditure and resting metabolic rate. *Journal of Applied Physiology*, Washington DC, v.75, n.4, p.1847-1853, 1993.
- MELBY, C.L., COMMERFORD, S.R., HILL, J.O. Exercise, macronutrient balance, and weight control. In: LAMB, D.R., MURRAY, R. *Perspectives in exercise science and sports medicine*. Carmel: Cooper Publishing Group, 1998. v.11: p.1-60.
- MILLER, W.C., KOCEJA, D.M., HAMILTON, E.J. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, Hampshire, v.21, p.941-947, 1997.

- MOLÉ, P.A., STERN, J.S., SCHULTZ, C.L., BERNAUER, E.M., HOLCOMB, B.J. Exercise reverses depressed metabolic rate produced by severe caloric restriction. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Baltimore, v.21, n.1, p.29-33, 1989.
- MONTEIRO, C.A., MONDINI, L., SOUZA, A.L.M., POPKIN, B.M. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. In: MONTEIRO, C.A. *Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças*. São Paulo : Hucitec, 1995. p.247-255.
- NICKLAS, B.J., ROGUS, E.M., GOLDBERG, A.P. Exercise blunts declines in lipolysis and fat oxidation after dietary-induced weight loss in obese older women. *American Journal of Physiology*, Bethesda, v.273, n.1 (Pt 1), p.E149-E155, 1997.
- O'DEA K. Westernization and non-insulin-dependent diabetes in Australian Aborigines. *Ethnicity and Disease*, Atlanta GA, v.1, n.2, p.171-187, 1991.
- OSHIDA, Y., YAMANOUCHI, K., HAYAMIZU, S., SATO, Y. Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or VO₂max. *Journal of Applied Physiology*, Washington DC, v.66, n.5, p.2206-2210, 1989.
- PEREIRA, L.O., FRANCISCHI, R.P., KLOPFER, M., PERROTI, A.C., CAMPOS, P.L., SAWADA, L.A., COSTA, S.R., LANCH JR., A.H. Different intensities of physical activities with or without hypocaloric diet: effects on body composition, food consumption and plasmatic profile in obese women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Baltimore, v.30, n.5, p.2385, 1998. Supplement.
- POPKIN, B.M., DOAK, C.M. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutrition Reviews*, Washington DC, v.56, n.4 (Pt 1), p.106-114, 1998.
- RACETTE, S.B., SCHOELLER, D.A., KUSHNER, R.F., NEIL, K.M., HERLING-IAFFALDANO, K. Effects of aerobic exercise and dietary carbohydrate on energy expenditure and body composition during weight reduction in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.61, n.3, p.486-494, 1995a.
- RACETTE, S.B., SCHOELLER, D.A., KUSHNER, R.F., NEIL, K.M. Exercise enhances dietary compliance during moderate energy restriction in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.62, n.2, p.345-349, 1995b.
- RAVUSSIN, E., BURNAND, B., SCHUTZ, Y., JÉQUIER, E. Energy expenditure before and during energy restriction in obese patients. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.41, n.4, p.753-759, 1985.
- ROLLS, B.J., SHIDE, D.J. The influence of dietary fat on food intake and body weight. *Nutrition Reviews*, Washington DC, v.50, n.10, p.283-290, 1992.
- ROSS, R., PEDWELL, H., RISSANEN, J. Response of total and Regional lean tissue and skeletal muscle to a program of energy restriction and resistance exercise. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, Hampshire, v.19, n.4, p.781S-787S, 1995. Supplement.
- RÖSSNER, S. Dietary fibre in the prevention and treatment of obesity. In: SCHWEIZER, T.F., EDWARDS, C.A. *Dietary fibre: a component of food*. London : Springer-Verlag, 1992. p.295-332.
- SARIS, W.H.M. Exercise with or without dietary restriction and obesity treatment. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, Hampshire, v.19, n.4, p.113S-116S, 1995. Supplement.
- SHETTY, P.S. Physiological mechanisms in the adaptative response of metabolic rates to energy restriction. *Nutrition Research Reviews*, Cambridge, v.3, p.49-74, 1990.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. *Exercício anti-sedentarismo/obesidade* [online]. 1999. [citado em 14/4/99]. Disponível no endereço: <<http://www.cardiol.br/exerc.htm>>.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. *Programa nacional de prevenção e epidemiologia* [online]. 1999. [citado em 14/4/99]. Disponível no endereço: <<http://www.cardiol.br/epidemio.htm>>.
- STOLL, B.A. Timing of weight gain in relation to breast cancer risk. *Annals of Oncology*, Dordrecht, v.6, n.3, p.245-248, 1995.
- STUNKARD, A.J., WADDEN, T.A. Psychological aspects of human obesity. In: BJÖRNTORP, P., BRODOFF, B.N. *Obesity*. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1992. p.352-360.
- SWEENEY, M.E., HILL, J.O., HELLER, P.A., BANEY, R., DIGIROLAMO, M. Severe vs moderate energy restriction with and without exercise in the treatment of obesity: efficiency of weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.57, n.2, p.127-134, 1993.
- SWINBURN, B., RAVUSSIN, E. Energy balance or fat balance. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.57, n.5, p.766S-771S, 1993. Supplement.
- TRUSWELL, A.S., BEYNEN, A.C. Dietary fibre and plasma lipids: potential for prevention and treatment of hyperlipidaemias. In: SCHWEIZER, T.F., EDWARDS, C.A. *Dietary fibre: a component of food*. London : Springer-Verlag, 1992. p.295-332.
- VAN ITALLIE, T.B., YANG, M. Cardiac dysfunction in obese dieters: a potentially lethal complication of rapid, massive weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.39, n.5, p.695-702, 1984.
- WALBERG, J.L. Aerobic exercise and resistance weight training during weight reduction. Implications for obese persons and athletes. *Sports Medicine*, Auckland, v.7, n.6, p.343-356, 1989.
- WIRTH, A. Non-pharmacological therapy for metabolic syndrome. *Herz*, Munchen, v.20, n.1, p.56-69, 1995.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. Geneva, 1990. p.69-73. (Technical Report Series, 797).

Recebido para publicação em 28 de julho de 1998 e aceito em 28 de maio de 1999.

EXERCÍCIO, COMPORTAMENTO ALIMENTAR E OBESIDADE: REVISÃO DOS EFEITOS SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL E PARÂMETROS METABÓLICOS

Rachel Pamfilio FRANCISCHI*
Luciana Oquendo PEREIRA*
Antonio Herbert LANCHÁ JUNIOR**

RESUMO

O objetivo principal desta revisão é avaliar as duas principais estratégias de tratamento não-farmacológico de sobrepeso e obesidade, o uso de restrições energéticas e de exercícios físicos. Dietas hipocalóricas são efetivas para a perda de peso e de gordura, porém podem causar perda de massa magra e consequentemente redução nas taxas metabólicas. O treinamento físico isolado, sem controle alimentar, causa modesta perda de peso. Em associação com dietas, facilita a adesão ao controle alimentar e garante maior sucesso na manutenção da massa magra e redução na massa adiposa. Muitos trabalhos apontam que o treinamento aeróbio regular intensifica a perda de gordura, porém não impede a perda de massa magra. O treinamento de contra-resistência parece minimizar esta perda, porém há dados indicando que este tipo de atividade não intensifica a perda de gordura. A combinação do trabalho aeróbio ao treinamento de força pode garantir uma concomitante perda de gordura e manutenção de massa magra, porém poucos estudos observaram estes efeitos. Os benefícios metabólicos do treinamento regular parecem ocorrer em resposta a ambos tipos de exercício. Apesar da melhora na qualidade de vida em resposta a prática regular de atividades físicas ser consenso na literatura, ainda não há conclusões quanto aos efeitos do exercício físico para obesos no tocante às alterações na composição corporal, devido ao baixo número de indivíduos estudados e diferentes protocolos de estudo.

UNITERMOS: Obesidade; Atividade física; Dieta; Composição corporal.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 25 anos a obesidade emergiu como um epidemia nos países desenvolvidos e subdesenvolvidos (Popkin & Doak, 1998). Estima-se que a prevalência atual de excesso de peso nos Estados Unidos seja de 54% entre os adultos, e a de obesidade de 22% (WHO 1998). No caso do Brasil, a prevalência de obesidade foi estimada em 9,6% da população no final da década de 80, sendo que em 1974 era de 5,7% (Monteiro, Mondini, Souza & Popkin, 1995b). Acredita-se que esses valores sejam ainda maiores no final da década de 90. Os resultados

divulgados pela SBC (1999a) apontam que 32% dos brasileiros são obesos.

Estudos comprovam que a transição nos padrões nutricionais, relacionando-os com mudanças demográficas, sócio-econômicas e epidemiológicas ao longo do tempo, estão refletindo na diminuição progressiva da desnutrição e no aumento da obesidade (Monteiro et alii, 1995a, b). Não há dúvidas que as tendências em obesidade não são limitadas a uma determinada região ou grupo étnico ou racial. O incremento presente também em países como México, África

* Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas.

** Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

da Sul, Malásia e nações do pacífico indicam que a obesidade é um grande problema de saúde pública mundial (Popkin & Doak, 1998).

Ao analisar a evolução da obesidade ao longo dos anos, é certo admitir que o aumento no número de casos determina importantes implicações para a definição de prioridades e de estratégias de ação de Saúde Pública. Em especial quanto à prevenção e o controle das doenças não-transmissíveis, há de se reservar lugar de destaque para ações de educação em alimentação e em nutrição e para a prática de atividades físicas que alcancem de forma eficaz todas as camadas sociais da população (Monteiro et alii, 1995a). Não só como prevenção, mas estas duas estratégias também correspondem às principais formas de tratamento não-farmacológico da obesidade.

Para conseguir a diminuição da massa adiposa é necessária a existência de balanço energético negativo, condição na qual o gasto energético supera o consumo de energia (Hill, Drougas & Peters, 1993). Os estoques de energia do organismo são consumidos para sustentar os processos metabólicos, o que leva a perda de peso, frente ao déficit energético. O gasto energético é influenciado por três componentes demonstrado por Hill et alii (1993) como:

Gasto energético = TMB + $E_{\text{exercício físico}}$ + ETA,
sendo que a TMB é a taxa metabólica basal, $E_{\text{exercício físico}}$ corresponde à energia gasta nas atividades físicas e ETA é o efeito térmico do alimento. A FIGURA 1 representa a quantidade que cada componente contribui para o gasto energético total.

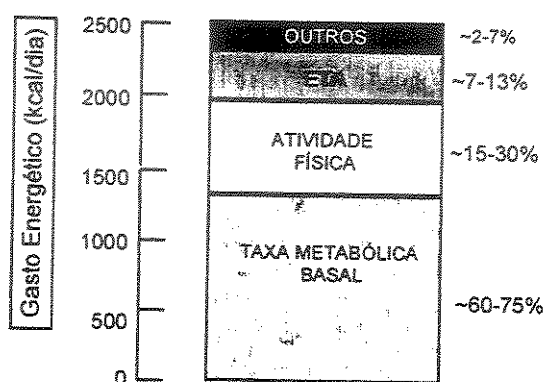


FIGURA 1 - Distribuição aproximada dos principais contribuintes do gasto energético diário relativo a um adulto sedentário (adaptado de Ravussin & Swinburn, 1992).

A taxa metabólica basal depende da idade (Hill et alii, 1993; Karhunen, Franssila-Kallunki, Rissanen, Kervinen, Kesäniemi & Uusitupa, 1997), sexo, quantidade de massa corporal (Hill et alii, 1993), gordura corporal, frequência cardíaca, níveis plasmáticos de insulina (Karhunen et alii, 1997), sendo influenciada principalmente pela massa magra (Hill et alii, 1993; Karhunen et alii, 1997).

A energia gasta durante as atividades físicas depende da intensidade e da duração desta, correspondendo ao maior efeito sobre o gasto energético humano. Em indivíduos muito sedentários, a energia gasta pela atividade física pode ser menor que 100 kcal/dia enquanto em um atleta este valor pode exceder 3000 kcal/dia (Poehlman, 1992). Os dados do IBGE indicam que

19,2% dos adultos brasileiros são pouco ativos (realizam exercícios apenas uma vez por semana) e somente 7,9% tem atividade regular três vezes por semana (SBC, 1999b). Nos Estados Unidos, pesquisas recentes apontam que 29,2% da população é inativa, 43,1% participa de algum tipo de atividade física, mas não regularmente, e que 27,7% exercita-se de acordo com as recomendações (Pratt, Macera & Blanton, 1999).

O efeito térmico do alimento, também conhecido por termogênese de indução dietética, deve-se principalmente aos processos de digestão, absorção e assimilação dos nutrientes, e representa, para uma pessoa ativa, menos de 10% do gasto energético diário (McArdle, Katch & Katch, 1992).

Há diversas pesquisas na literatura

sobre diferentes tratamentos para a obesidade, porém ainda controversas da melhor forma de criação do balanço energético negativo (Cowburn, Hillsdon & Hankey, 1997). Milhões de indivíduos estão envolvidos em programas de perda de peso, dos quais muitos são ineficientes e com finalidades apenas comerciais. Diante desse quadro, algumas organizações científicas definiram alguns guias com recomendações para os profissionais envolvidos em programas de controle de peso. Segundo Weinsier, Wadden, Ritenbaugh, Harrison, Johnson e Wilmore (1984), a taxa de perda de peso não deve superar 1,5 kg/semana, evitando assim possíveis riscos à saúde, sendo que o ACSM - American College of Sports Medicine (Colégio Americano de Medicina Esportiva) (1983) define esse valor máximo em 1 kg/semana. Porém é importante ressaltar que apenas a perda de peso simplesmente não é o mais indicado no tratamento da obesidade. Como se sabe, a perda de peso desejável é o resultado da máxima redução de gordura corporal e de mínima perda de massa magra, representando sucesso na manutenção do peso perdido, poucos riscos de desnutrição e de complicações médicas (ACSM, 1983).

Assim, esta revisão enfoca como as duas principais formas de tratamento da obesidade, controle alimentar e práticas de atividade física, operam as alterações metabólicas e de composição corporal durante o balanço energético negativo.

Comportamento alimentar

A alimentação é um importante fator tanto na prevenção como no tratamento da obesidade e de muitas doenças de alta prevalência nas sociedades atuais. As tendências de transição nutricional ocorridas neste século em diferentes regiões do mundo convergem para uma dieta mais rica em gorduras (particularmente as de origem animal), açúcares e alimentos refinados (Monteiro, et alii, 1995a). Ao mesmo tempo, essa dieta é reduzida em carboidratos complexos e fibras, sendo conhecida como "dieta ocidental" (Monteiro et alii, 1995a).

Há indícios que o padrão de alimentação hiperlipídica e hipoglicídica esteja se repetindo em nosso país. Estudos realizados com mulheres obesas brasileiras por nosso grupo reforçam esses dados (Francischi, Klopfer, Pereira, Campos, Sawada, Santos, Vieira & Lancha Junior, 1999a; Francischi, Ouendo, Campos, Futigami, Neto & Lancha Junior, 1997; Francischi, Santos, Vieira, Freitas, Klopfer, Pereira, Sawada, Campos

& Lancha Junior, 1999b; Francischi, Santos, Vieira, Klopfer, Freitas, Pereira, Sawada, Campos & Lancha Junior, 1999c; Klopfer, Francischi, Camargo, Vieira, Ouendo, Freitas, Sawada, Campos & Lancha Junior, 1999; Pereira, Francischi, Klopfer, Perroti, Campos, Sawada, Costa & Lancha Junior, 1998) e sugerem que essa pode ser potencialmente uma das causas do rápido incremento de obesidade em nosso país.

Como tratamento, pode-se considerar que o controle alimentar é a principal forma utilizada no combate à obesidade. As estratégias de manipulação dietética geralmente englobam modificações no total energético ingerido e/ou na composição dietética. Quanto ao total energético, duas estratégias comumente utilizadas são o uso das VLCD ("Very Low Calorie Diets" - Dietas de Muito Baixas Calorias), com um consumo energético menor de 800 kcal/dia, e as restrições energéticas moderadas, com um consumo de 1200 kcal/dia ou mais (Cowburn, Hillson & Hankey, 1997). No caso das VLCD, a perda de peso é muito mais rápida, em torno de 1,5-2,5 kg por semana, enquanto na restrição moderada a diminuição é de 0,5-0,6 kg/semana (Cowburn, Hillson & Hankey, 1997). Contudo, o maior problema de dietas muito hipocalóricas concentra-se na dificuldade em manutenção da peso perdido após o término da dieta, o que já tende a ocorrer muito mais facilmente nas restrições moderadas, uma vez que neste caso a perda de peso é gradativa (Cowburn, Hillson & Hankey, 1997). Segundo ACSM (1983), dietas que restringem severamente o consumo energético, bem como jejuns prolongados, são cientificamente indesejáveis e perigosos para a saúde, resultando em perdas de grandes quantidades de água, eletrólitos, minerais, glicogênio e outros tecidos isentos de gordura, com mínima redução de massa adiposa.

Um ponto de grande interesse refere-se não só ao total energético ingerido para redução de gordura corporal, englobando também a composição da dieta. O estudo das relações de equilíbrio energético e seu efeito na etiologia da obesidade, bem como na manutenção do excesso de peso, deve ser considerado. Sabe-se que não só os totais de energia ingerida e gasta regulam a quantidade dos estoques corporais, como proposto por Flatt (1987, 1995) e aceito por muitos autores (Melby, Commerford & Hill, 1998; Prentice, 1998; Swinburn & Ravussin, 1993; Tremblay & Almérás, 1995). O balanço de cada macronutriente parece possuir um rigoroso controle para ajustar seu consumo com sua oxidação (e vice-versa) e manter

um estado de equilíbrio: Flatt (1987) afirma que o balanço de nitrogênio e de carboidratos é facilitado pela capacidade do organismo em ajustar as taxas de oxidação de aminoácidos e de glicose, respectivamente, em relação aos seus consumos alimentares. No caso das gorduras, esse ajuste é bem menos preciso e o aumento no seu consumo não estimula a sua oxidação. Além disso a eficiência com que o lipídeo da dieta é estocado como gordura corporal é alta, cerca de 96% (WHO, 1998). Como o aumento no consumo de gorduras não aumenta sua oxidação, o organismo aumenta os estoques de gordura corporal, sendo que a variação nas quantidades desta está diretamente ligada à oxidação lipídica. Isto leva ao aumento na oxidação de ácidos graxos livres apesar dos mecanismos não estarem claros (WHO, 1998). Como exemplo, um aumento na ingestão lipídica induzirá ao balanço lipídico positivo e, conseqüentemente, ao acúmulo na massa adiposa corporal (Flatt 1987, 1995). Como a gordura corporal aumenta, a oxidação de lipídeos também aumenta. A massa de gordura corporal continuará em expansão até o ponto em que a oxidação desta se iguale a sua ingestão e, então, a quantidade de gordura corporal se estabilizará em um novo nível, mais alto que o anterior (Melby, Commerford & Hill, 1998; WHO, 1998).

Considerando todos esses pontos, a grande maioria dos autores defendem que dietas hipolipídicas são a chave para redução da gordura corporal. No entanto, várias dietas, prometendo rápida perda de peso, incluem baixo consumo de carboidratos. Os efeitos colaterais geralmente associados a tais dietas incluem náuseas, fadigas, hiperuricemia, cetose, aumento nas concentrações plasmáticas de LDL (Weinsier et alii, 1984) e perda de nitrogênio urinário como consequência da degradação de tecidos magros (ACSM, 1983).

Um fato relacionado a dietas hipocalóricas refere-se a mudanças adaptativas em resposta à limitação no consumo energético que objetivam permitir a sobrevivência do organismo frente à restrição alimentar (Shetty, 1990). A medida que o consumo energético é restrito, mudanças na composição corporal reduzem o gasto energético (Shetty, 1990). Essas modificações são muito úteis para períodos de fome intensa, mas correspondem a dificuldades para aqueles que estão em dieta tentando emagrecer (Geliebter, Maher, Gerace, Gutin, Heymsfield & Hashim, 1997), principalmente por serem traduzidas em: a) redução na taxa metabólica basal (TMB) (Ballor, Harvey-Berino, Ades, Cryan & Calles-Escandon,

1996), pela diminuição na massa magra (Ravussin, Burnand, Schutz & Jéquier, 1985); b) redução no custo energético da locomoção, pela queda nas dimensões corporais (Froidevaux, Schutz, Christin & Jéquier, 1993), o que diminui a oxidação de gorduras (Ballor et alii, 1996). A redução na TMB é um dos mais constantes resultados observados durante experimentos com déficit energético, e pode ser resumida em duas diferentes fases. Inicialmente (nas primeiras duas ou três semanas), a redução na TMB não pode ser atribuída a mudanças na composição corporal, e sim devido ao aumento na eficiência do metabolismo dos tecidos ativos; com o prosseguimento da restrição, a queda na TMB ocorre devido a perda destes tecidos ativos, em especial dos tecidos magros (Shetty, 1990).

O estudo realizado por Hill, Sparling, Shields e Heller em 1987 demonstrou que indivíduos sedentários consumindo 800 kcal/dia durante cinco semanas perderam $8,2 \pm 0,5\%$ de seu peso corporal inicial, sendo que $57 \pm 4\%$ desse total perdido foi de gordura e $43 \pm 4\%$ foi de massa magra.

Muitos mecanismos fisiológicos operam na diminuição da atividade metabólica, tais como: diminuição da atividade do sistema nervoso simpático; mudanças periféricas no metabolismo tireoidiano; redução na secreção de insulina; mudanças na secreção de glucagon, hormônio de crescimento (GH) e glucocorticóides (Shetty, 1990). Essas mudanças promovem a mobilização de substratos endógenos, conduzindo a maior circulação de ácidos graxos e corpos cetônicos, além de aumentar o catabolismo de proteínas, o que reflete na diminuição do gasto energético (Shetty, 1990).

Todas essas alterações fisiológicas em resposta ao déficit energético podem trazer conseqüências vitais para o organismo. A diminuição nas proporções de tecidos metabolicamente ativos inclui a redução de proteína muscular, como visto anteriormente, ou mesmo a diminuição de proteína hepática (Walberg, 1989). Além disso, alterações mais sérias podem ocorrer no conteúdo de proteínas das fibras musculares cardíacas: exames dos corações de 17 pacientes que morreram após se submeterem a grande redução de peso (mais de 30% do peso inicial) revelaram redução da massa cardíaca e atrofia das fibras musculares desse órgão (Van Itallie & Yang, 1984). Essas pessoas se submeteram a VLCD, composta principalmente por hidrolizado de colágeno, durante dois a oito

mêses. Assim, não há dúvidas que restrições energéticas alteram a massa magra, sendo esses efeitos mais intensos quanto maior for o déficit energético (Sweeney, Hill, Heller, Baney & Digirolamo, 1993) e mais prolongado for o período de tempo de restrição pelo qual o indivíduo foi submetido.

Muitos autores admitem que a incorporação de um programa de atividades físicas podem minimizar e mesmo prevenir essas alterações, principalmente quanto às modificações na composição corporal induzidas pela dieta. As dúvidas surgem principalmente sobre as características (tipo, intensidade e duração) da atividade ideal para pessoas que precisem perder peso.

Exercícios físicos

Recentemente o ACSM publicou um suplemento dedicado inteiramente ao tema Atividade Física na Prevenção e Tratamento da Obesidade e suas Co-morbididades. Entre outras conclusões, o comitê afirmou que as prevalências de sedentarismo estão muito altas, representando um importante papel na etiologia da obesidade, e que os benefícios para a saúde induzidos pelo treinamento regular podem atenuar a morbidade e o risco de mortalidade dos indivíduos obesos (Grundy, Blackburn, Higgins, Lauer, Perri & Ryan, 1999). Como afirmado, o exercício físico regular é de grande relevância na prevenção e tratamento tanto da obesidade como de várias outras doenças, como o diabetes e as doenças cardiovasculares (Dengel, Hagberg, Pratley, Rogus & Goldberg, 1998). Os benefícios podem ser adquiridos geralmente como conseqüências de melhoras cardiorespiratórias (McMurray, Ainsworth, Harrell, Griggs & Williams, 1998), alterações na composição corporal (tais como diminuição de gordura corporal e/ou aumento de massa magra) ou de atividades enzimáticas (como da lipoproteína lipase e lipase hepática) (Després & Lamarche, 1994; Després, Pouliot, Moorjani, Nadeau, Tremblay, Lupien, Thériault & Bouchard, 1991).

Especificamente para a perda de peso, o exercício é importante medida terapêutica na obesidade através da criação de balanço energético negativo (Melby, Scholl, Edwards & Bullough, 1993). Contudo, atingir altos gastos energéticos durante a atividade física requer a capacidade do indivíduo em se exercitar por longos períodos em intensidades próximas ao limiar metabólico, o que somente é possível para pessoas

treinadas (Saris, 1995). O limiar metabólico pode ser entendido como a intensidade de exercício que ocorre predomínio das vias anaeróbias para manutenção da demanda energética. Assim sendo, a dieta isolada é mais eficiente em produzir déficit energético do que o exercício físico isolado (Björntorp, 1995; Saris, 1995).

Propondo um exemplo a partir dos cálculos citados por Björntorp (1995), esse raciocínio fica mais claro: um homem obeso de cerca de 40 anos necessita de aproximadamente de 2500 kcal/dia para manter equilibrado o seu balanço energético. Com um déficit de 1500 kcal/dia, sua ingestão será de 1000 kcal/dia. Durante uma semana, isso representará um déficit de 10500 kcal. Admitindo que 1 kg de gordura equivale a 9000 kcal, teremos que essa pessoa perderá um pouco mais de 1 kg de gordura durante uma semana. Se esse mesmo homem inicia um programa convencional de exercício como três sessões semanais de caminhada ou trote de cerca de 45 minutos cada, temos que o déficit energético será de cerca de 1000 kcal/semana. Isso porque, supondo que ele se exercite em cerca de 50% de seu consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ máx) durante os 45 minutos, o que caracteriza uma atividade de baixa intensidade, e que seu $\dot{V}O_2$ máx seja aproximadamente 40 ml O_2 /kg/min (apenas um valor médio sugerido para um homem sedentário), ele se exercitará ao redor de 20 ml O_2 /kg/min. Supondo que ele pese cerca de 80 kg, durante 45 min ele terá um consumo de oxigênio de 72 l de O_2 . Admitindo que 1 l O_2 possui em média 5 kcal (McArdle, Katch & Katch, 1992), ele gastará 360 kcal por cada sessão de 45 minutos. Em três sessões semanais, isso representará cerca de 1000 kcal/semana. Ou seja, para ele perder a mesma quantidade de gordura que a dieta induz em uma semana ele precisa se exercitar por nove semanas, ou seja, dois meses. Por esse ângulo, a dieta é muito mais eficiente para induzir um balanço energético negativo do que o exercício físico.

Essa observação fez com que alguns autores desconsiderassem a importância do exercício físico na obesidade (Garrow, 1995). Garrow e Summerbell (1995) em sua meta-análise de 28 publicações com homens e mulheres sobrepesos e obesos, exercitados ou não, encontraram resultados interessantes. As características dos treinamentos físicos empregados variaram em cada estudo analisado, mas a síntese dos resultados indica que as mudanças na

composição corporal induzidas são poucas: homens exercitados aerobiamente por 30 semanas perderam 2,6 kg comparado com ganho de 0,4 kg ocorrido nos sedentários controle; mulheres exercitadas perderam 3 kg em 14 semanas e o grupo controle de sedentárias perdeu 0,7 kg em 11 semanas. Quanto a mudanças na massa magra, esses autores identificaram 21 estudos controlados com grupo dieta + exercício e grupo controle com a mesma dieta, pelo mesmo período de tempo, sem exercício. De fato, a perda de massa magra nos grupos exercitados é menor para uma determinada perda de peso, mas esse valor não é muito diferente: numa perda de 10 kg, a prática de exercícios físicos reduz a perda de massa magra de 2,9 kg para 1,7 kg em homens e de 2,2 kg para 1,7 kg em mulheres. Garrow (1995) afirma que os benefícios do exercício para problemas metabólicos como diabetes ou hiperlipidemia se confundem com os benefícios conseguidos pela concomitante perda de peso. Esse autor conclui que os benefícios do exercício são geralmente supervalorizados, e que provavelmente este tem importante participação apenas quanto à prevenção da obesidade.

Por outro lado, Melby, Commerford & Hill (1998) afirmam que é irreal esperar que um sedentário que inicie um programa de exercícios alcance o mesmo gasto energético induzido pela dieta hipocalórica, mas isto não significa que o exercício desempenhe apenas um impacto marginal na perda de peso a longo prazo. O aumento da prática de atividade física cronicamente significa uma perturbação no equilíbrio do balanço energético e de macronutrientes. O treinamento induz a mudanças adaptativas, como aumento na capacidade de se exercitar em altas intensidades por períodos maiores, além de aumentar a oxidação de gorduras, o que promove a perda gradual de gordura e mantém com sucesso o peso perdido inicialmente alcançado com a dieta hipocalórica (Melby, Commerford & Hill, 1998). De fato, o estudo recente de Nicklas, Rogus e Goldberg (1997) demonstra que o exercício aeróbio combinado à dieta previne o declínio na resposta lipolítica e na oxidação de gorduras que ocorrem com obesos submetidos apenas à dieta. Além disso, Miller, Koceja e Hamilton (1997) concluem em sua meta-análise que, após um ano do final do tratamento, a manutenção do peso perdido em grupos de obesos submetidos à dieta ou à dieta + exercício por 15 semanas é maior no grupo exercitado.

Outro ponto levantado quando se trata de exercícios físicos para redução da obesidade é a compensação energética (Melby, Commerford & Hill, 1998; Saris, 1995): o indivíduo pode compensar o déficit energético induzido pelo exercício aumentando o consumo de alimentos e/ou reduzindo a atividade física realizada diariamente fora dos horários de treinos. Isso pode anular os efeitos benéficos do exercício por interferir em duas partes da equação do balanço energético (Saris, 1995), ou seja, tanto no consumo de alimentos como na atividade física espontânea. Quanto à atividade física diária, dois estudos demonstram que o exercício regular não promoveu compensação energética: van Dale, Schoffelen, ten Hoor e Saris (1989) notaram que o treinamento aeróbio (4 h/semana a 55% $\dot{V}O_2$ máx por 12 semanas) em obesas em dieta hipocalórica estimulou a prática de atividade física durante as partes do dia em que não eram realizados exercícios; do mesmo modo, Racette, Schoeller, Kushner, Neil e Herling-Iaffaldano (1995) observaram manutenção do gasto energético total diário medido através de água marcada em obesas submetidas a dieta + exercício aeróbio (três sessões/semana, 45 min/sessão a 65% $\dot{V}O_2$ máx por 12 semanas), sendo que o grupo controle (apenas dieta) reduziu este gasto em 12,3%. Quanto aos efeitos do exercício sobre o consumo alimentar, sabe-se que há dificuldades metodológicas para medir precisamente a ingestão dos alimentos (Saris, 1995). Contudo, o cuidadoso estudo realizado por Woo, Garrow e Pi-Sunyer (1982) observou que mulheres obesas mantidas em uma "câmara metabólica" não aumentaram o consumo de alimentos em resposta a caminhada com um custo energético calculado para elevar o gasto em 25%.

Porém, a ênfase de muitos estudos não tem sido apenas sobre a ingestão energética em resposta ao exercício, e sim sobre a seleção e o balanço de macronutrientes. Segundo Tremblay e Alméras (1995) se o exercício afeta o metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos deve interferir também na ingestão alimentar através desses efeitos metabólicos. Teoricamente, afirmam esses autores, as alterações no metabolismo periférico representa sinais integrados para o sistema nervoso central que em última análise controla a fome e a saciedade.

Exercício físico e adaptações metabólicas

Como afirmado anteriormente, o controle do balanço lipídico no organismo é bem menos preciso do que o de carboidratos e proteínas, fazendo com que qualquer impacto do exercício sobre o peso corporal possa ser completamente anulado se o alimento disponível for rico em gorduras. Isso reforça a idéia de que o importante é o balanço de gorduras, e não apenas a sua ingestão ou a sua oxidação separadamente (Melby, Commerford & Hill, 1998). Provavelmente, o alto conteúdo energético associado aos alimentos ricos em lipídeos contribuem para compensar o déficit energético induzido pelo exercício, e a perda de gorduras somente ocorre cronicamente com o exercício se este promover um balanço lipídico negativo (Tremblay & Alméras 1995).

Um efeito que pode facilitar a criação do balanço negativo de gorduras é que possivelmente o exercício por si atue aumentando a preferência pela ingestão de alimentos ricos em carboidratos, tendo em vista que a atividade promove maior captação de glicose circulante, deprimindo as reservas hepáticas. Contudo, esse efeito depende das proporções dos substratos oxidados durante o exercício físico (Tremblay & Alméras, 1995), o qual, bem como o gasto energético, varia de acordo com as características do exercício (intensidade, frequência e duração) e do indivíduo (peso corporal, capacidade aeróbia, etc.) (Melby, Commerford & Hill, 1998).

Principalmente a intensidade e a duração definem a prioridade de substrato a ser oxidado: em baixas intensidades ($25\% \dot{V}O_2$ máx) a utilização é principalmente de Ácidos Graxos Livres (AGL); em intensidades moderadas e prolongadas ($60-75\% \dot{V}O_2$ máx) o glicogênio muscular é a principal fonte de carboidratos (Romjin, Coyle, Sidossis, Zhang & Wolfe, 1995), sendo que com o prolongamento da atividade aumenta-se a utilização de glicose plasmática, a taxa de utilização das reservas de glicogênio está exponencialmente relacionada com a intensidade do esforço (Hargreaves, 1995). De fato, em altas intensidades (acima de $75\% \dot{V}O_2$ máx) a principal fonte de energia é o glicogênio muscular (Romjin et alii, 1995). A quantidade de carboidratos utilizados dependem também do estado de treinamento do indivíduo (Melby, Commerford & Hill, 1998). Isso porque o treinamento induz adaptações no músculo esquelético que aumentam

a utilização de gorduras e diminui a oxidação de carboidratos (Melby, Commerford & Hill, 1998), visando a economia nas reservas de glicogênio para prolongar o tempo de esforço.

Em sua revisão, Simoneau (1995) cita várias adaptações ao treinamento de resistência ou "endurance" que refletem numa redução do RER (razão de trocas respiratórias) e no conseqüente aumento na utilização de gorduras, tais como: aumento na proporção de fibras musculares tipo I (oxidativas); aumento no tamanho das fibras musculares; aumento nos diâmetros dos capilares; aumento na atividade de enzimas oxidativas; aumento na densidade e volume mitocondrial; aumento na atividade do complexo da carnitina palmitoil transferase; aumento na atividade da lipoproteína lipase. Segundo Henriksson (1992), as adaptações induzidas pelo estímulo crônico da atividade física que facilitam o controle metabólico e o fornecimento mais eficiente de energia são o resultado de uma pronunciada adaptação enzimática e histológica quanto ao tipo de fibra muscular e vascularização.

As altas taxas de oxidação de gorduras resultantes do treinamento promovem menor aumento nas concentrações de AMP (monofosfato de adenosina), ADP (difosfato de adenosina) e Pi (fosfato inorgânico) para um mesmo trabalho submáximo, levando a uma menor estimulação para glicogenólise e glicólise (Melby, Commerford & Hill, 1998). Além disso, Simsolo, Ong e Kern (1993), estudando a regulação pelo exercício da lipoproteína lipase no tecido adiposo e muscular, observaram que o "destreinamento" (a ausência de treinamento) em atletas causa menor atividade muscular dessa enzima e maior atividade no tecido adiposo. Isso sugere preferência pelo estoque de lipídeos dietéticos no tecido adiposo. Pode-se inferir, então, que o treinamento também pode favorecer que tais lipídeos dietéticos sejam transportados preferencialmente para o tecido muscular do que para o tecido adiposo.

De fato, durante o exercício, as duas fontes de gorduras para o tecido muscular são os AGL mobilizados do tecido adiposo e os ácidos graxos (AG) estocados no tecido muscular na forma de triacilgliceróis que devem ser hidrolizados (Melby, Commerford & Hill, 1998). Em condições de repouso ou basais, a maioria dos AG formados serão re-esterificados no mesmo adipócito, enquanto durante exercícios de baixa intensidade a maioria dos AG no plasma será transportada pela albumina até sua absorção

muscular esquelética, sofrendo beta-oxidação (Melby, Commerford & Hill, 1998). Segundo Martin (1997), em exercícios de baixa intensidade (25% $\dot{V}O_2$ máx) a energia é provida principalmente pelos AGL do plasma. Ao redor de 65% $\dot{V}O_2$ máx há utilização de glicogênio muscular e aumento na utilização dos triacilgliceróis intramusculares. Já a 85% $\dot{V}O_2$ máx o "combustível" a ser utilizado predominantemente é o glicogênio muscular. Coyle (1995) afirma que a redução no fluxo sanguíneo para o tecido adiposo durante altas intensidades de exercício pode promover inadequada concentração de albumina necessária para o transporte dos AGL. Apesar da maioria dos estudos sobre utilização e mobilização de substratos durante o exercício serem realizados com atletas, é presumível que para uma mesma intensidade relativa indivíduos não-treinados irão utilizar mais carboidratos e menos lipídeos que os treinados (Melby, Commerford & Hill, 1998).

Apesar dos principais substratos energéticos durante a atividade física serem os carboidratos e os lipídeos, sabe-se que a atividade física tem profundo efeito também sobre o metabolismo de proteínas. Por exemplo, se a musculatura é exercitada intermitentemente contra uma sobrecarga (referido como treinamento de força ou contra-resistência), o resultado após um certo período de treinamento é o efeito anabólico (síntese de massa muscular). Isto ocorre porque o estímulo para a síntese de proteína miofibrilar excede qualquer aumento na degradação de proteínas (Lemon, Tarnopolsky, MacDougall & Atkinson, 1992). Caso a musculatura seja exercitada continuamente numa intensidade mais moderada e por um período de tempo mais prolongado, a quantidade de aminoácidos oxidada para fornecimento energético também é significativa (Lemon et alii, 1992). É importante ressaltar que o aumento na oxidação de aminoácidos durante atividades de "endurance" é diretamente proporcional a intensidade e duração do esforço (Lemon et alii, 1992). No entanto, esse aumento na demanda de proteínas induzido pelo treinamento não ocorre com indivíduos sedentários que iniciam um programa de atividade física, porque o exercício, ao menos inicialmente, não será prolongado ou intenso (Melby, Commerford & Hill, 1998). No caso de treinamento de força, o aumento nessa ingestão acima das recomendações norte-americanas da RDA/NRC (National Research Council, 1989) para o consumo de

proteínas pode ser benéfico (Lemon et alii, 1992). Tendo em vista a cuidadosa regulação no balanço de proteínas apresentado anteriormente (Flatt, 1987), o aumento no consumo de proteínas não promoverá modificações na composição corporal devido ao aumento na massa magra, a não ser que haja estímulo apropriado para a hipertrofia muscular (Melby, Commerford & Hill, 1998). Contudo, é bem possível que o alto consumo de proteínas possa contribuir para o acúmulo de gordura corporal, mas não porque os esqueletos de carbono dos aminoácidos irão favorecer a lipogênese, e sim principalmente porque a oxidação desses aminoácidos pode substituir a porção de gordura normalmente oxidada (Melby, Commerford & Hill, 1998).

Além das adaptações metabólicas durante o treinamento, o exercício também interfere na homeostase durante a fase de sua recuperação, interferindo também sobre o gasto energético pós-exercício. Quanto mais intenso o exercício e por períodos mais prolongados maior será esse gasto (Bahr & Sejersted, 1991; Melby, Commerford & Hill, 1998). Além disso, estudos indicam que o macronutriente a ser oxidado preferencialmente nesta fase é definido também pela intensidade e duração da atividade. Bahr e Sejersted (1991) relataram que o RER pós-exercício é diminuído durante a recuperação, o que provoca maior oxidação de ácidos graxos livres. Phelain, Reinke, Harris e Melby (1997) examinaram os efeitos de exercícios de baixa (50% $\dot{V}O_2$ máx) e alta intensidade (75% $\dot{V}O_2$ máx), com similares gastos energéticos (500 kcal), sobre a oxidação de substratos e o gasto calórico na recuperação. Utilizando calorimetria indireta durante toda a sessão de exercício e em três horas de recuperação, eles notaram que o consumo de oxigênio pós-exercício foi menor após o exercício de alta intensidade. A oxidação de carboidratos total (exercício mais recuperação) foi maior para a atividade mais intensa ($116 \pm 8,6$ g para 50% e $85 \pm 5,2$ g para 75% $\dot{V}O_2$ máx), e o total de oxidação de ácidos graxos livres tendeu a ser menor no exercício de maior intensidade ($36,9 \pm 3,0$ g para 50% e $27,7 \pm 3,3$ g para 75% $\dot{V}O_2$ máx, $p = 0,07$). Contudo, ao final das três horas de recuperação a taxa de oxidação de gorduras foi maior após a sessão mais intensa. Os autores concluem que o período de recuperação deve também ser considerado ao se determinar o efeito de diferentes intensidades de exercício no gasto energético total e na utilização de carboidratos e gorduras como

fonte de energia. De forma oposta, o estudo de Thompson, Townsend, Boughey, Patterson e Bassett Junior (1998) não observou diferenças no uso de substratos após duas diferentes intensidades de exercício (90 minutos a 33% $\dot{V}O_2$ máx ou 45 minutos a 66% $\dot{V}O_2$ máx), sendo que durante a sessão de mais baixa intensidade a utilização de lipídeos foi maior e de carboidratos foi menor, levando os autores a concluir que atividades de baixa intensidade e longa duração resultam em maior oxidação de ácidos graxos do que exercícios de intensidade moderada com mesmo gasto energético.

De fato, ao se tratar do tipo e da intensidade de exercício físico ideal para perda de peso, é bastante duvidoso acreditar que um indivíduo não-treinado seja capaz de sustentar um exercício de alta intensidade pelo período de tempo necessário para produzir uma elevação prolongada no gasto energético pós-exercício, bem como aumento na oxidação de ácidos graxos livres (Melby, Commerford & Hill, 1998). Provavelmente esse é um dos motivos que justifica as recomendações de ACSM (1983, 1998) e Weinsier et alii (1984) apenas de exercícios aeróbios de moderada intensidade (no mínimo a 60% da frequência cardíaca máxima) para perda de peso. Porém, deve-se lembrar dos exercícios de força ou de resistência muscular, os quais são pouco estudados e não se sabe ao certo os efeitos desse tipo de exercício sobre o balanço lipídico. Esse treinamento utiliza como maiores combustíveis para síntese de ATP a fosfocreatina e o glicogênio muscular (Melby, Commerford & Hill, 1998). Contudo, é possível que, durante os períodos de repouso durante as séries de exercício e nos períodos de recuperação pós-exercício, a oxidação de gorduras possa contribuir para atender a demanda energética, indicada por baixos RER após sessões extenuantes desse tipo de atividade (Melby et alii, 1993). Deve-se salientar que um dos aspectos que mais contribui para o baixo RER principalmente na recuperação de atividades intensas é o reabastecimento das reservas de bicarbonato: sua produção metabólica necessita da incorporação de CO_2 (dióxido de carbono) em sua estrutura molecular, resultando em menor VCO_2 (produção de CO_2) e conseqüentemente num menor RER ($RER = \dot{V}O_2 / \dot{V}CO_2$) (Melby, Commerford & Hill, 1998), sugerindo uma falsa idéia de aumento na oxidação de gorduras. Com isso, torna-se difícil quantificar a oxidação lipídica na fase de recuperação do exercício (Melby,

Commerford & Hill, 1998). No entanto, mesmo após 15 horas de extenuante sessão de treinamento de força, o RER mensurado foi inferior ao observado no período controle (sem sessão de atividade física prévia) (Melby et alii, 1993), o que representa maiores taxas de oxidação de ácidos graxos livres no repouso pós-exercício de contra-resistência do que a observada num período de repouso habitual. Dessa forma, os autores concluíram que esta é uma manobra bastante útil do organismo para permitir que o carboidrato disponível seja utilizado para a síntese das novas reservas de glicogênio.

Pode-se perceber que o exercício físico interfere diretamente sobre a oxidação de diferentes macronutrientes dependendo das suas características. Dessa forma, é esperado que exercícios com características distintas tenham efeitos diferentes quanto às alterações na composição corporal. O estudo realizado por Ballor et alii (1996) examinou 18 indivíduos obesos após se submeterem à redução de peso, divididos em grupo de exercício aeróbio (A) e grupo com treinamento de força (WT), medindo composição corporal por pesagem hidrostática e TMR (taxa metabólica de repouso) por espirometria. Após 12 semanas de exercícios físicos, sem dietas, apenas o grupo A apresentou perda de peso, de gordura e aumento no $\dot{V}O_2$ pico. Porém, apenas o grupo WT apresentou tendências em aumento de massa magra e na TMR. Com esses resultados, pode-se perceber que os tecidos magros e gordos respondem de maneira diferente a distintos tipos de treinamento. Então quais devem ser as características de um programa de exercícios físicos para promover as alterações na composição corporal mais desejáveis para aqueles que querem perder peso, isto é, como deve ser a atividade física ideal para intensificar a perda de gordura e minimizar a perda de tecido magro? Além disso, quais são os efeitos combinados da manipulação dietética quanto o total energético ingerido e a composição de macronutrientes sobre as respostas induzidas pelo treinamento na composição corporal?

Exercício físico, comportamento alimentar e alterações na composição corporal

Treinamento de contra-resistência

Há poucos estudos que relacionam os efeitos do treinamento de contra-resistência em

pessoas obesas. De fato, esse tipo de treinamento não é comumente utilizado em programas de redução de peso, já que o custo energético para os tradicionais períodos de atividade é elevado, porém o tempo necessário para a recuperação e execução de nova série de exercícios é bastante alto. Com isso, o consumo energético médio se torna inferior ao observado nas atividades aeróbias. Ballor, Katch, Becque e Marks (1988) mediram o custo energético do treinamento de força em cinco indivíduos obesos por 42 minutos utilizando a calorimetria indireta. De fato, o gasto calórico encontrado para esse período de atividade foi de apenas 139,2 kcal.

Esse tipo de treinamento é geralmente empregado com a finalidade de aumento de força e hipertrofia muscular, sendo que o aumento de massa muscular passa por etapas onde não tem como consequência predominante o aumento da força (Wilmore, 1974). Esse incremento do tecido muscular pode ser importante no aumento da taxa metabólica basal, facilitando a oxidação de gorduras. Porém, foram identificados cinco estudos que analisaram os efeitos do treinamento de força ou contra resistência, sendo que os resultados são bastante díspares:

Ballor et alii (1988) estudaram 40 mulheres obesas por oito semanas, divididas em quatro grupos: controle (C), dieta apenas (déficit de 1000 kcal/dia) (D), treinamento de força apenas (E) e treinamento de força + dieta (ED). As diferenças na composição corporal, determinada por hidrodensitometria, revelaram aumento na massa magra em E (1,07 kg) e manutenção deste tecido em ED. O tecido adiposo sofreu redução apenas em D e ED (de forma semelhante), bem como o peso total. Pode-se concluir que nesse estudo o treinamento de força não intensifica a perda de gordura. Porém, o efeito benéfico ressaltado pelos autores é que esse tipo de exercício aumentou a massa magra na ausência de restrição energética, sendo que na presença da dieta ele preveniu a perda deste tecido. Provavelmente, poderia haver manutenção da TMB no grupo ED, mas se deve ressaltar que não houve medição da TMB nesse estudo.

Donnelly, Pronk, Jacobsen, Pronk e Jakicic (1991) examinaram 69 mulheres obesas por 90 dias em diferentes tipos de exercício: grupo controle realizando apenas a dieta (C), grupo dieta + exercícios de resistência ou "endurance" (EE), grupo dieta + exercícios de força ou sobrecarga (WT), grupo dieta + exercícios de resistência + exercícios de força (EEWT). A dieta aplicada foi

do tipo VLCD, provendo 522 kcal/dia. Houve medição da Taxa Metabólica de Repouso (TMR) por calorimetria indireta e a composição corporal foi determinada também por hidrodensitometria. Os autores perceberam diminuição no tecido magro e na TMR igualmente entre todos os quatro grupos, bem como a perda de massa adiposa e de peso total. Os autores concluíram que a VLCD isolada ou combinada a qualquer um dos tipos de exercícios aplicados por 90 dias promoveu os mesmos efeitos na composição corporal e na TMR. Por esses dados, o treinamento de força sozinho ou combinado com exercícios de resistência não impede a queda na TMR e na massa magra. Provavelmente a alta restrição energética pela qual as voluntárias foram submetidas anulou qualquer efeito que o exercício pudesse apresentar. Os resultados de Sweeney et alii (1993) indicam exatamente isso: restrições energéticas moderadas apresentaram melhores resultados em termos de preservação de massa magra do que a severa por três meses.

Ross, Pedwell e Rissanen (1995) analisaram os efeitos do treinamento de força aliado à restrição energética moderada (déficit de 1000 kcal/dia) em 14 mulheres obesas por 14 semanas. As alterações na composição corporal foram medidas através de imagens por ressonância magnética e revelaram perda de tecido adiposo e nenhuma modificação no tecido magro. A musculatura esquelética dos membros inferiores e superiores foram preservadas. Também houve perda de peso total. Por esses dados, o treinamento de força em combinação com restrição energética moderada preserva a massa magra, em particular a musculatura esquelética, e a adiposidade é substancialmente reduzida.

Geliebter et alii (1997) verificaram em 65 mulheres e homens 20% acima do peso ideal (referido pelos autores a partir dos dados norte-americanos da cia. metropolitana de seguros de vida) os efeitos de dois tipos de treinamentos aliados a dieta por oito semanas. Para isso, os voluntários foram distribuídos em três grupos: dieta apenas (fornecendo o total de energia suficiente para atingir 70% da TMB, valor em média de 1286 ± 281 kcal/dia) (D), dieta + treinamento de força (DF) e dieta + treinamento aeróbio (DA). Também foi utilizada a densitometria por pesagem hidrostatica para determinar a composição corporal e a TMR foi medida por calorimetria indireta. Os resultados indicaram que a redução no tecido adiposo e no peso total foi a mesma para todos os grupos, porém

DF perdeu menos massa magra que os outros: do peso total perdido, apenas 8% foi de tecido magro em DF, enquanto em DA 20% do peso perdido era constituído de massa magra e em D esse valor foi 28%. Os autores concluíram que o treinamento de força significativamente diminui a perda de massa magra durante a restrição energética moderada, mas não impede a queda na TMR. O exercício aeróbio aliado a dieta aumenta o $\dot{V}O_2$ máx, mas não intensifica a perda de gordura.

Rice, Janssen, Hudson e Ross (1999) estudaram os efeitos de dieta hipocalórica isolada – deficitária em 1000 kcal/dia (DO) ou aliada a exercício aeróbio (DA) ou de resistência muscular (DR) por 16 semanas em 29 homens obesos. Com metodologias acuradas para determinação de gordura visceral (ressonância magnética) e sensibilidade à insulina (curvas glicêmicas e insulinêmicas), os autores observaram que as reduções no peso, na gordura visceral e subcutânea

foram semelhantes entre os grupos. Porém, a musculatura esquelética não sofreu reduções nos grupos exercitados, o que ocorreu nos obesos que realizaram apenas dieta. As glicemias de jejum e durante o teste de tolerância oral à glicose não se alteraram em nenhum tratamento, porém as insulinemias de jejum e durante o teste diminuíram em todos os grupos após as 16 semanas. A área sob a curva insulinêmica (índice utilizado para determinar a sensibilidade à ação da insulina) apresentou reduções significativamente maiores nos grupos exercitados. Esses dados reforçam a importância durante um programa de redução de peso e gordura corporal da associação entre dieta e exercícios para o metabolismo de carboidratos, porém não apresentam vantagens ou desvantagens de um tipo de exercício específico.

A TABELA 1 resume os cinco trabalhos identificados na literatura com pessoas obesas submetidas ao treinamento de força.

TABELA 1 - Descrição dos principais trabalhos realizados com pessoas obesas submetidas ao treinamento de força.

Estudo	População ¹	Duração ²	Protocolo experimental ¹	Resultados				
				PESO	MASSA ADIPOSA	MASSA MAGRA	OUTROS PARÂMETROS	
Ballor et alii, 1988	40 obesas (média 32a) ^{**}	8 semanas	4 grupos: <u>Dieta- D</u> (déficit 1000 kcal/d); <u>Trein. Força- F</u> (3 d/sem) <u>Dieta + Trein. Força- D+F</u> ; <u>Controle- C</u>	Redução semelhante em <u>D</u> e <u>D+F</u> . Manutenção em <u>F</u> e <u>C</u> .	Redução semelhante em <u>D</u> e <u>D+F</u> . Manutenção em <u>F</u> e <u>C</u> .	Aumento em <u>Ex</u> e <u>DF</u> . Redução em <u>D</u> .		
Donnelly et alii, 1991	69 obesas ^{**}	90 dias	4 grupos: <u>Dieta- D</u> (~522 kcal/d); <u>Dieta + Ex Aeróbio- DA</u> (4 d/sem; ~45 min/sessão; 70%FCreserva); <u>Dieta + Trein. Força- DF</u> (4 d/sem); <u>Dieta + Ex Aeróbio + Trein. Força- DAF</u> .	Redução semelhante em todos os grupos	Redução semelhante em todos os grupos	Redução semelhante em todos os grupos	Redução na TMR semelhante em todos os grupos	
Ross, et alii, 1995	14 obesas [@]	16 semanas	Treinamento de força (3 d/sem) + Dieta (déficit de 1000kcal/d)	Redução	Redução	Manutenção (principalmente tecido muscular esquelético)		
Geliebter et alii, 1997	65 sobrepesos (19-48a) ^{**}	8 semanas	3 grupos: <u>Dieta- D</u> (1200 kcal/d); <u>Dieta + Ex Aeróbio- DA</u> (3 d/sem; 30 min/sessão; 55% $\dot{V}O_2$ máx); <u>Dieta + Trein. Força- DF</u> (3 d/sem; 60 min/sessão);	Redução semelhante em todos os grupos	Redução semelhante em todos os grupos	Menor redução em <u>DF</u> (8% do peso perdido foi de massa magra em <u>DF</u> , 20% em <u>DA</u> e 28% em <u>D</u>)	Redução na TMR semelhante em todos os grupos. <u>DA</u> aumentou $\dot{V}O_2$ pico	
Rice et alii, 1999	29 obesos (homens) [@]	16 semanas	3 grupos: <u>Dieta- D</u> (déficit 1000 kcal/d); <u>Dieta + Ex Aeróbio- DA</u> (3 d/sem; 30 min/sessão; 55% $\dot{V}O_2$ máx); <u>Dieta + Trein. Força- DF</u> (3 d/sem; 60 min/sessão);	Redução semelhante entre os grupos	Tanto o tecido adiposo visceral como subcutâneo reduziram semelhantemente entre os grupos	Musculatura esquelética: Manutenção em <u>DA</u> e <u>DF</u> ; Redução em <u>DO</u>	Glicemias de jejum e durante OGTT ⁴ mantiveram-se inalteradas. Maiores reduções na insulinemia de jejum e durante OGTT ⁴ nos grupos exercitados	

¹, a = anos; ², exatamente como os autores descrevem; ³, kcal/d = kcal/dia; min/sessão = minutos/sessão; d/sem = dias/semana; FC = frequência cardíaca; ⁴, TMR = taxa metabólica de repouso; ⁵, composição corporal determinada por hidrodensitometria; ⁶, composição corporal determinada por ressonância magnética; ⁷, OGTT: teste de tolerância oral à glicose.

Pode-se observar alguns pontos a partir dos estudos apresentados. Quanto à massa magra e a TMR, três estudos revelaram que o treinamento de força preserva o tecido magro em combinação com a restrição moderada em calorias (Ballor et alii, 1988; Rice et alii, 1999; Ross et alii, 1995), um trabalho revelou que esse treinamento combinado a este mesmo tipo de dieta diminui, mas não impede totalmente, a perda de massa magra (Geliebter et alii, 1997) e apenas um trabalho revelou que esse treinamento (isolado ou combinado ao exercício aeróbio) não preserva e nem minimiza a perda de tecido magro em presença de restrição energética severa (Donnelly et alii, 1991). O treinamento de resistência muscular localizada ou de força causa hipertrofia muscular, mesmo durante restrição energética, desde que haja aporte de proteínas dietéticas suficiente para a síntese orgânica de proteínas (Walberg, 1989). A dúvida que permanece é que se há manutenção de massa magra, espera-se que haja manutenção nas taxas metabólicas, o que não ocorreu no trabalho de Geliebter et alii (1997). Contudo, a grande perda de peso e de adiposidade diminuiu o volume e a superfície corporal, o que possivelmente pode atuar na redução da TMR. Provavelmente se o exercício falhasse em preservar o tecido magro essa queda na TMB poderia ser maior ainda. A longo prazo, talvez, essa manutenção na massa magra possa refletir em maior gasto energético, levando a maior facilidade para a redução da obesidade e/ou manutenção do peso perdido.

Quanto às modificações no tecido adiposo, quatro estudos indicaram que esse exercício associado à dieta não intensificou a perda de adiposidade observada com a dieta isolada. Somente Ross et alii (1995) não observaram o mesmo, já que nesse estudo não foi utilizado um grupo controle realizando apenas a dieta. Segundo Ballor et alii (1988) os dois tratamentos (dieta e exercício físico) parecem agir independentemente: o treinamento preserva a massa magra e a restrição energética intensifica a perda de gordura.

Mas será que diferentes tipos e intensidades de exercício não poderiam acelerar a redução da massa adiposa em relação a perda desta induzida apenas pela dieta? E será que esse outro tipo de exercício é capaz também de prevenir o declínio ou mesmo aumentar o tecido magro?

Treinamento aeróbio

Gwinup (1975) foi um dos primeiros a estudar os efeitos do treinamento aeróbio no peso corporal em obesas submetidas a dieta *ad libitum*. Acompanhadas por cerca de um ano e realizando caminhadas, o autor observou perda de peso resultante principalmente da perda de gordura corporal, desde que o tempo de exercício diário não fosse inferior a 30 minutos. Leon, Conrad, Hunninghake e Serfass (1979) também analisaram os efeitos após 16 semanas de um programa vigoroso de caminhada (5 dias/semana, 90 minutos/sessão, a 3,2 mph e 10% inclinação) representando um déficit de 1100 kcal/dia. Os resultados indicaram perda de peso (5,7 kg) e de gordura (5,9 kg), além de melhoras em parâmetros plasmáticos como colesterol, HDL, glicose e insulina.

Pensando em diferentes intensidades de esforço, Ballor, McCarthy e Wilterdink (1990) realizaram um dos trabalhos pioneiros nesse tipo de investigação: acrescentaram à restrição calórica (1200 kcal/dia) duas intensidades diferentes de exercício: baixa (40-50% do $\dot{V}O_2$ máx) e alta (80-90% $\dot{V}O_2$ máx) por 50 e 25 minutos respectivamente, três vezes por semana, por 12 semanas, em 27 mulheres obesas. Os resultados indicaram que ambos grupos perderam peso total, massa adiposa e massa magra (medidas por hidrodensitometria) nas mesmas proporções, sugerindo que a intensidade do exercício não influencia em mudanças na composição corporal.

Parece consenso que o treinamento aeróbio promove perda de tecido adiposo, em presença de restrição energética (Hagan, Upton, Wong & Whittam, 1986; Hill, Schulundt, Sbrocco, Sharp, Pope-Cordle, Stetson, Kaler & Heim, 1989; Hill et alii, 1987; Kempen, Saris & Westerterp, 1995; Molé, Stern, Schultz, Bernauer & Holcomb, 1989; Racette et alii, 1995; Utter, Nieman, Shannonhouse, Butterworth & Nieman, 1998) ou não (Gwinup, 1975; Leon et alii, 1979; Mertens, Kavanagh, Campbell & Shephard, 1998; Pritchard, Newsom & Wark, 1997; Wood, Stefanick, Dreon, Frey-Hewitt, Garay, Williams, Superko, Fortmann, Albers, Vranizan, Ellsworth, Terrey & Haskell, 1988). Todos esses estudos são compostos de exercícios aeróbios estruturados e programados, conforme detalhes na TABELA 2.

TABELA 2 - Descrição dos principais trabalhos realizados com pessoas obesas submetidas ao treinamento aeróbio.

Estudo	População ¹	Duração ²	Protocolo experimental ³	Resultados			
				PESO	MASSA ADIPOSA	MASSA MAGRA	OUTROS PARÂMETROS ⁴
Gwinup, 1975	11 obesas (19-41a) [*]	1 ano	Caminhada por no mínimo 30 min/d	Redução	Redução	Não mensurada	
Leon et alii, 1975	6 obesos (19-31a) ^{**}	16 semanas	Caminhada vigorosa 90 min/d, 5 d/sem	Redução	Redução	Aumento	Aumento de HDL, redução na glicemia e na insulinemia
Hagan et alii, 1986	96 sobrepesos (33-41a) ^{**}	12 semanas	4 grupos: Dieta-D (1200 kcal/d); Exercício-Ex (5 d/sem; 30 min/sessão) Dieta + Exercício- D+Ex; Controle-C	Maior redução em D+Ex	Maior redução em D+Ex	Redução semelhante entre D e D+Ex	Aumento no $\dot{V}O_2$ máx em Ex e D+Ex
Hill et alii, 1987	8 obesas (24-46a) ^{**}	5 semanas	2 grupos: Dieta-D (800 kcal/d); Dieta+Exercício- D+Ex (caminhada, 5 d/sem)	Redução semelhante entre D e D+Ex	Maior redução em D+Ex	Maior redução em D	Redução semelhante entre os grupos na TMR
Wood et alii, 1988	155 sobrepesos (120-160% de peso ideal) (30-59a) ^{**}	1 ano	3 grupos: Dieta-D; Exercício-Ex (3-5 d/sem; 40-50 min/sessão; 60-80% FC máx); Controle-C	Maior redução em D que Ex.	Redução semelhante entre D e Ex	Redução em D e manutenção em Ex	Aumento de HDL (HDL ₂ e HDL ₃) e redução de triacilgliceróis plasmáticos em Ex e D
Molé et alii, 1989	5 obesos (22-52a) ^{**}	4 semanas	Dieta (500 kcal/d). Primeiras duas semanas sedentários. Duas semanas seguintes com treinamento (7 d/sem; 30 min/sessão; 60% $\dot{V}O_2$ máx)	Maior redução antes da introdução do exercício	Maior redução após introdução do exercício	Redução enquadro sedentários. Aumento após introdução do treinamento	Enquadro sedentários, redução na TMR. Após introdução do exercício, a diminuição na TMR foi revertida
Hill et alii, 1989	40 obesas (130-160% peso ideal) (33-40a) ^{**}	12 semanas	2 grupos: Dieta - D (1220 kcal/d); Dieta+Exercício - D+Ex (5 d/sem; 50 min/sessão; 60-70% FC máx)	Maior redução em D+Ex	Maior redução em D+Ex	Maior redução em D	Redução semelhante entre os grupos na TMR
van Dale et alii, 1989	12 obesas (20-45a) ^{**}	12 semanas	2 grupos: Dieta-D (800 kcal/d); Dieta+Exercício - D+Ex (4 d/sem; 60 min/sessão; 55% $\dot{V}O_2$ máx)	Redução semelhante entre D e D+Ex	Redução semelhante entre D e D+Ex	Redução semelhante entre D e D+Ex	Aumento da atividade física diária em D+Ex
Wood et alii, 1991	264 homens e mulheres (120-150% de peso ideal) (25-49a) ^{**}	1 ano	3 grupos: Dieta - D (hipocalórica e reduzida em lipídeos); Dieta + Exercício - D+Ex (3 d/sem; 45 min/sessão; 60-80% FC máx); Controle-C	Maior redução em D+Ex (homens). Redução semelhante entre D e Ex+D (mulheres)	Maior redução em D+Ex (homens). Redução semelhante entre D e Ex (mulheres)	Não apresentada	Maior aumento de HDL plasmático em homens exercitados que sedentários. Sem alterações em mulheres
Després et alii, 1991	13 obesas pré-menopausa (33-50a) ^{**}	14 meses	Exercícios aeróbios, 4-5 d/sem; 90 min/sessão; 55% $\dot{V}O_2$ máx. Dieta ad libitum	Redução	Redução principalmente subcutânea abdominal	Manutenção	Aumento de $\dot{V}O_2$ máx. Redução em insulina, colesterol, LDL e apoB plasmáticos. Aumento de HDL

continua

TABELA 2 - Descrição dos principais trabalhos realizados com pessoas obesas submetidas ao treinamento aeróbio (continuação).

Estudo	População ¹	Duração ²	Protocolo experimental ³	Resultados			
				PESO	MASSA ADIPOSITA	MASSA MAGRA	OUTROS PARÂMETROS ⁴
Lamarque et alii, 1992	31 obesas pré-menopausa (25-48 ^a) ^{**}	6 meses	Exercícios aeróbios, 4-5 d/sem; 90 min/sessão; 55% $\dot{V}O_2$ máx. Dieta ad libitum	Sem alteração	Sem alteração 20 mulheres reduziram e 11 aumentaram	Não apresentada	Aumento no $\dot{V}O_2$ máx, diminuição na insulinemia, colesterol e LDL plasmáticos
Kempen et alii, 1995	20 obesas (25-50a) ^{*,#}	8 semanas	2 grupos: Dieta-D (480-840 kcal/d); Dieta+Exercício - D+Ex (3 d/sem; 90 min/sessão; 50-60% $\dot{V}O_2$ máx)	Redução semelhante entre D e D+Ex	Maior redução em D+Ex	Redução semelhante entre D e D+Ex	Redução semelhante entre os grupos na TMR
Racette et alii, 1995a	23 obesas (21-47a) [#]	12 semanas	2 grupos: Dieta-D (1200 kcal/d); Dieta+Exercício - D+Ex (3 d/sem; 45 min/sessão; 65% $\dot{V}O_2$ máx)	Tendência de maior redução em D+Ex	Maior redução em D+Ex	Não apresentada	Redução semelhante entre os grupos na TMR
Pritchard et alii, 1997	58 sobrepesos de cerca de 40 ^a ^{##}	12 meses	3 grupos: Exercício - Ex (3 d/sem; 30 min/sessão; 65-75%FCmáx); Dieta - D (hipocalórica e reduzida em lipídeos); Controle	Maior redução em D que Ex.	Maior redução em D que Ex. Em Ex representou 80% do peso perdido	Manutenção em Ex. Redução em D (40% do peso perdido)	Tanto Ex como D perderam gordura abdominal
Mertens et alii, 1998	12 pacientes (ambos sexos) cardíacos sobrepesos e obesos ^{**} (menos de 60a)	12 meses	1 grupo: caminhada diariamente no limiar ventilatório	Redução (4,5 ± 5,7 kg, p < 0,05)	Redução (-2,2 ± 2,5%, p < 0,02)	Tendência de aumento	Aumento de $\dot{V}O_2$ pico e $\dot{V}O_2$ no repouso. Sem alteração no RER (0,83). Tendência de redução em colesterolemia, LDL, triglicérides. Manutenção de HDL
Utter et alii, 1998	91 obesas e sobrepesos ^{**} (25-75a)	12 semanas	4 grupos: Dieta-D (1200 kcal/d); Exercício- Ex (5 d/sem; 45 min/sessão; 60-80% FC máx) Dieta + Exercício- D+Ex; Controle- C. Os grupos D e C realizaram exercícios de alongamento e calistênicos leves a fim de receberem a mesma atenção de E e D+Ex	Redução semelhante em D e Ex+D. Manutenção em C e Ex	Redução semelhante em D e Ex+D. Manutenção em C e Ex	Manutenção em todos os grupos	Redução na relação cintura-quadril semelhante em D e Ex+D. Aumento no $\dot{V}O_2$ máx nos grupos exercitados
Halle et alii, 1999	34 obesas diabéticas tipo 2 (cerca de 45a)	4 semanas	1 grupo: dieta (1000 kcal/d) e exercício (2200 kcal/ semana)	Redução	Não apresentada	Não apresentada	Redução na glicemia e insulinemia, AGL, colesterolemia, apo B, VLDL, IDL e LDL.

¹: a = anos; ²: exatamente como os autores descrevem; ³: kcal/d = kcal/dia; min/sessão = minutos/sessão; d/sem = dias/semana; FCmáx = frequência cardíaca máxima; ⁴: TMR = taxa metabólica de repouso; ^{*}: composição corporal determinada por dobrar cutâneas; ^{**}: composição corporal determinada por hidrodensitometria; ^{##}: composição corporal determinada por água corporal marcada (doubly labeled water method); ^{##}: composição corporal determinada por DEXA (dual energy X-ray absorptiometry).

Dentre os estudos apresentados, destaca-se um trabalho recente e original (Andersen, Wadden, Barlett, Zemel, Verde & Franckowiak, 1999) que comparou os efeitos desse tipo de programa de condicionamento com um estilo de vida moderadamente ativo, ambos associados a restrição energética moderada e hipolipídica, em 40 mulheres obesas por 16 semanas, além de realizar um acompanhamento da evolução dessas pessoas ao longo de um ano. Para as modificações no estilo de vida, os voluntários foram orientados para elevar em cerca de 30 minutos as atividades diárias, como caminhar e subir escadas, sendo que esta atividade foi monitorada com acelerômetros tridimensionais que detectavam alterações no custo energético. Os autores observaram semelhantes reduções de peso, porém o grupo exercitado aerobiamente perdeu significativamente menos massa magra. No acompanhamento evolutivo, a recuperação de peso foi menor no grupo com estilo de vida ativo. As reduções nos parâmetros plasmáticos indicativos de risco cardiovascular foram semelhantes entre os grupos. Assim, parece que as melhoras metabólicas e de perda de peso são semelhantes para ambos tipos de atividade física, porém a questão da massa magra mostra uma vantagem do exercício estruturado.

Contudo, muitos estudos ainda apresentam resultados conflitantes quanto aos efeitos do treinamento aeróbio sobre a massa magra. Os estudos de Hill et alii (1989) com mulheres obesas consumindo 1200 kcal/dia por 12 semanas divididas em grupo exercício + dieta e só dieta encontraram menor perda de massa no grupo exercitado. Hill et alii (1987) também observaram esse efeito, como já apresentado anteriormente. No entanto, os dois trabalhos observaram que a TMR (medida por calorimetria indireta) diminuiu igualmente entre os grupos, sugerindo que o exercício não foi eficiente em preservar as taxas metabólicas anteriores à perda de peso. Isso provavelmente ocorreu porque as perdas de peso representam perdas de superfície corporal, mesmo com manutenção de tecido magro, o que leva a diminuição no metabolismo. Assim como nos casos de treinamento de força já discutidos, se houvesse perda de tecido magro provavelmente o declínio na TMR seria ainda maior. Ou ainda a restrição calórica mesmo aliada à atividade intensa favoreceria a ação de hormônios catabólicos determinantes da proteólise e conseqüente redução da massa magra.

Os trabalhos de van Dale et alii (1989), estudando mulheres obesas por 12 semanas submetidas a VLCD, de Hagan et alii (1986), analisando 96 indivíduos obesos consumindo 1200 kcal/dia por 12 semanas e Kempen, Saris e Westerterp (1995) estudando mulheres obesas em VLCD por oito semanas encontraram os mesmos resultados: a perda de massa magra (por pesagem hidrostática) é a mesma para grupos exercitados aerobiamente e sedentários. Quanto às mudanças na TMR os resultados são consensuais tanto por calorimetria indireta (van Dale et alii, 1989) ou por diluição de água marcada (Kempen, Saris & Westerterp, 1995): o declínio na TMR é o mesmo na presença ou não do exercício.

O estudo de Molé et alii (1989) é um dos poucos que sugerem o inverso. Estudando cinco indivíduos obesos consumindo 500 kcal/dia, os autores relataram que o exercício aeróbio é capaz de reverter a queda na TMB (medida por espirometria) induzida pela dieta. Após duas semanas permanecendo sedentários e realizando apenas a dieta, os indivíduos iniciaram um programa de exercícios aeróbios diários pelas duas semanas subseqüentes. Nas primeiras duas semanas houve redução na TMB para 87% do seu valor inicial. No entanto, ao final da quarta semana de estudo, essa queda ocorrida inicialmente foi revertida. Porém, o curto período de tempo de estudo e o número limitado na amostra comprometem os resultados. Os próprios autores questionam qual o período de tempo que a dieta e/ou o exercício podem ser seguramente aplicados, por quanto tempo esses efeitos no metabolismo são mantidos e quais os mecanismos responsáveis por essas alterações induzidas pelo exercício sobre o metabolismo.

A TABELA 2 apresenta a descrição dos principais trabalhos realizados com pessoas obesas submetidas ao treinamento aeróbio, bem como seus resultados. De fato, o treinamento aeróbio não possui efeito de hipertrofia muscular. O estudo realizado por Wilmore, Stanforth, Hudspeth, Gagnon, Daw, Leon, Rao, Skinner e Bouchard (1998) observou que 20 semanas de treinamento aeróbio também não tem efeito sobre a TMR mesmo em presença de aumento no $\dot{V}O_2$ máx ou de pequenas alterações na composição corporal. No entanto, a função deste treinamento no aumento da utilização de gorduras parece ser consenso durante o esforço, sua recuperação ou período total. Já o treinamento de

força não representa aumento na oxidação de gorduras, não tendo efeito direto na redução do tecido adiposo, mas seu efeito em reduzir a perda ou mesmo incrementar o tecido magro é estabelecido. Por que então não combinar os dois tipos de treinamento para o mesmo indivíduo?

Treinamento misto (força e aeróbio)

Esse tipo de investigação foi muito pouco estudada até os dias de hoje. Foram identificados apenas três trabalhos que combinaram em um mesmo grupo o treinamento de força com o exercício aeróbio.

Pavlou, Steffee, Lerman e Burrows (1985) estudaram 72 homens obesos por oito semanas em grupos que combinaram vários tipos de dieta (todas com 800 kcal/dia) com ou sem exercício, o qual correspondia ao treinamento aeróbio com um programa de exercícios calistênicos, ou exercício ativo livre. A composição corporal foi determinada pelo total de potássio no organismo. Apesar da perda de peso total ter sido a mesma para todos os grupos, a presença de exercício intensificou a perda de gordura (as reduções médias $\pm$ desvio-padrão para os dois grupos foram: exercitado: $11,2 \pm 1,5$ kg; sedentário: $5,2 \pm 1,6$ kg) e manteve a massa magra inicial. Também foi observado aumento no $\dot{V}O_2$ máx. e na força no grupo com exercícios. Contudo, não houve medição da TMR, dificultando a conclusão se a preservação da massa magra refletiu em manutenção das taxas metabólicas.

Analizando o tempo de exercício aeróbio combinado ao treinamento de força, Whatley, Gillespie, Honig, Walsh e Blackburn (1994) realizaram um estudo por 12 semanas em

23 mulheres obesas sobre o tempo total de exercícios (200 minutos/semana ou 400 min/semana) combinado a VLCD, comparando com o grupo controle que só realizou a dieta. Houve medição da TMB por calorimetria indireta e da composição corporal por hidrodensitometria. Apesar de todos os grupos perderem massa magra igualmente, a presença tanto de exercício aeróbio prolongado (P) ou por tempo moderado (M) diminuiu o componente de tecido magro da perda de peso total. No grupo controle, 29% do peso perdido foi de massa magra, enquanto em M foi de 18,4% e no P de 19,9%. Todos os grupos diminuíram a TMB nas mesmas proporções, sendo que o grupo controle e o grupo P apresentaram reduções estatisticamente significativas em relação à fase inicial do estudo. Quanto a perda de peso total e massa adiposa, apenas o grupo P apresentou reduções significativas em relação ao controle. Assim, é possível destacar que o tempo de exercício aeróbio aplicado influencia a magnitude da adiposidade a ser perdida, provavelmente por elevar o gasto energético.

O terceiro estudo comparando o treinamento misto foi o desenvolvido por Donnelly et alii (1991), já detalhado anteriormente. Nesse estudo, nenhum tipo de treinamento, nem mesmo o misto, é traduzido em maiores vantagens na composição corporal e na TMR do que a VLCD sozinha. Isso provavelmente devido a magnitude do déficit energético induzido.

A fim de elucidar melhor os resultados obtidos por estes estudos, a TABELA 3 resume as características dos trabalhos com treinamento misto em pessoas obesas.

TABELA 3 - Descrição dos principais trabalhos realizados com pessoas obesas submetidas ao treinamento misto.

Estudo	População ¹	Duração ²	Protocolo experimental ³	Resultados			
				PESO	MASSA ADIPOSITA	MASSA MAGRA	OUTROS PARÂMETROS ⁴
Paviou et alii, 1985	72 obesos (26-52a) ^{**}	8 semanas	2 grupos: <u>Dieta- D (800 kcal/d); Dieta + Ex aeróbio + Trein. Força- D+A+F (3 d/sem; 70-85%FCmáx; ~40 min/sessão + exercícios calistênicos)</u>	Redução semelhante entre os grupos	Maior redução em $\frac{D+A+F}{D}$	Manutenção em $\frac{D+A+F}{D}$ Redução em $\frac{D}{D}$	Aumento no $\dot{V}O_2$ máx em $\frac{D+A+F}{D}$
Donnelly et alii, 1991	69 obesas ^{**}	90 dias	4 grupos: <u>Dieta- D (522 kcal/d); Dieta + Ex Aeróbio- DA (4 d/sem; 45 min/sessão; 70%FCreserva); Dieta + Trein. Força- DF (4 d/sem); Dieta + Ex Aeróbio + Trein. Força- DAF</u>	Redução semelhante em todos os grupos	Redução semelhante em todos os grupos	Redução semelhante em todos os grupos	Redução na TMR semelhante em todos os grupos
Whatley et alii, 1994	23 obesas (25-45a) ^{**}	12 semanas	3 grupos: <u>Dieta- D (800 kcal/d); Dieta + Trein. Força (3 d/sem) + 400 min Ex Aeróbio- D+F+400 (5 d/sem; 50-65% FC reserva; 400 min/sem); Dieta + Trein. Força (3 d/sem) + 200 min Ex Aeróbio- D+F+200 (3 d/sem; 50-65% FC reserva; 200 min/sem)</u>	Maior redução em $\frac{D+F+400}{D}$ do que $\frac{D}{D}$. Redução semelhante entre $\frac{D+F+200}{D}$ e $\frac{D}{D}$	Maior redução em $\frac{D+F+400}{D}$ do que $\frac{D}{D}$. Redução semelhante entre $\frac{D+F+200}{D}$ e $\frac{D}{D}$	Redução semelhante entre os grupos. Em porcentagem de massa magra do peso perdido: $\frac{D}{D}=29\%$; $\frac{D+F+200}{D}=18,4\%$ e $\frac{D+F+400}{D}=19,9\%$	Sem diferença no $\dot{V}O_2$ pico. Redução na TMR em $\frac{D}{D}$ e $\frac{D+F+400}{D}$ em relação a fase inicial

¹: a = anos; ²: exatamente como os autores descrevem; ³: kcal/d = kcal/dia; min/sessão = minutos/sessão; d/sem = dias/semana; FC = frequência cardíaca; ⁴: TMR = taxa metabólica de repouso ^{**}: composição corporal determinada por hidrodensitometria; [&]: composição corporal determinada pelo total de potássio (⁴⁰K)

Como pode-se perceber este é um tema exaustivamente abordado na literatura, desde o final da década de 70 até os dias atuais. Apesar de haver ainda informações contraditórias quanto ao tipo de treinamento ideal, é consenso que os benefícios do treinamento físico regular sobre parâmetros metabólicos e a conseqüente redução na mortalidade são fundamentais na melhora de qualidade de vida das pessoas obesas. De fato, parece que o treinamento não representa alterações muito significativas sobre as taxas de perda de peso, mas possui relevante contribuição na manutenção do peso perdido (Votruba, Horvitz & Schoeller, 2000). Trabalhos recentes enfatizam que

o objetivo primordial de qualquer tratamento para obesidade deve estar centrado em melhoras de qualidade de vida, e não simplesmente na perda de peso (Gaesser, 1999; Lyons & Miller, 1999; Miller, 1999).

Assim, apesar desta melhora na qualidade de vida em resposta a prática regular de atividades físicas ser consenso na literatura, ainda não há conclusões quanto aos efeitos do exercício físico para obesos no tocante às alterações na composição corporal, devido ao baixo número de indivíduos estudados e diferentes protocolos de estudo.

ABSTRACT

EXERCISE, FOOD INTAKE AND OBESITY: REVIEW ON BODY COMPOSITION AND METABOLIC EFFECTS

This paper reviews the two main non-pharmacological strategies for overweight and obesity treatment: energy restriction and physical activity. Hypocaloric diets are effective for weight and fat reductions, however diets can lead to fat-free mass losses and consequently reductions in basal metabolic rates. Physical activity alone induces lower weight losses than diet by itself. In association with nutritional control, physical activities program facilitates diet compliance and weight maintenance. Many authors believe that regular aerobic training maximizes fat losses, but it does not avoid fat free mass decreases. Weight training seems to minimize this effect, but there are some results showing no intensification in fat weight reduction. Both types of training in association can induce to a concomitant fat weight reductions and fat free mass maintenance, although only a few studies have shown these results. Metabolic adaptations seem to occur in response to both types- of training and there is agreement in literature that regular physical training causes quality of life improvements. However no conclusions were made about physical exercise and body composition alterations in obese subjects, due to low number of subjects and different types of intervention protocol.

UNITERMS: Obesity; Physical activity; Diet; Body composition.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (ACSM). Position stand: proper and improper weight loss programs. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.15, p.9-13, 1983.

_____. Position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.30, p.975-91, 1998.

ANDERSEN, R.E.; WADDEN, T.A.; BARLETT, S.J.; ZEMEL, B.; VERDE, T.J.; FRANCKOWIAK, S.C. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *Journal of American Medical Association*, Chicago, v.27, p.335-40, 1999.

BAHR, R.; SEJERSTED, O.M. Effect of exercise on excess postexercise O₂ consumption. *Metabolism*, Philadelphia, v.40, p.836-41, 1991.

- BALLOR, D.L.; HARVEY-BERINO, J.R.; ADES, P.A.; CRYAN, J.; CALLES-ESCONDON, J. Contrasting effects of resistance and aerobic training on body composition and metabolism after diet-induced weight loss. *Metabolism*, Philadelphia, v.45, p.179-83, 1996.
- BALLOR, D.L.; KATCH, V.L.; BECQUE, M.D.; MARKS, C.R. Resistance weight training during caloric restriction enhances lean body weight maintenance. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.47, p.19-25, 1988.
- BALLOR, D.L.; MCCARTHY, J.P.; WILTERDINK, E.J. Exercise intensity does not affect the composition of diet-and exercise-induced body mass loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.51, p.142-6, 1990.
- BJÖRNTORP, P. Evolution of the understanding of the role of exercise in obesity and its complications. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, London, v.19, p.S1-S4, 1995.
- COYLE, E.F. Substrate utilization during exercise in active people. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.61, p.968S-79S, 1995.
- COWBURN, G.; HILLSDON, M.; HANKEY, C.R. Obesity management by life-style strategies. *British Medical Bulletin*, Oxford, v.53, p.389-408, 1997.
- DENGEL, D.R.; HAGBERG, J.M.; PRATLEY, R.E.; ROGUS, E.M.; GOLDBERG, A.P. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. *Metabolism*, Philadelphia, v.47, p.1075-82, 1998.
- DESPRÉS, J.P.; LAMARCHE, B. Low intensity endurance exercise training, plasma lipoprotein and the risk of coronary heart disease. *Journal of Internal Medicine*, Oxford, v.236, p.7-22, 1994.
- DESPRÉS, J.P.; POULIOT, M.C.; MOORJANI, S.; NADEAU, A.; TREMBLAY, A.; LUPIEN, P.J.; THÉRIAULT, G.; BOUCHARD, C. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *American Journal of Physiology*, Bethesda, v.261, p.E159-E167, 1991.
- DONNELLY, J.E.; PRONK, N.P.; JACOBSEN, D.J.; PRONK, S.J.; JAKICIC, J.M. Effects of a very-low-calorie diet and physical-training regimens on body composition and resting metabolic rate in obese females. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.54, p.56-61, 1991.
- FLATT, J.P. Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.45, p.296-306, 1987.
- _____. Use and storage of carbohydrate and fat. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.61, p.952S-9S, 1995.
- FRANCISCHI, R.P.; KLOPPER, M.; PEREIRA, L.O.; CAMPOS, P.L.; SAWADA, L.A.; SANTOS, R.; VIEIRA, P.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Efeito da intensidade da atividade física e da dieta hipocalórica sobre consumo alimentar, a composição corporal e a colesterolemia em mulheres obesas. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, São Paulo, v.14, p.1-8, 1999a.
- FRANCISCHI, R.P.; OUENDO, L.; CAMPOS, P.L.; FUTIGAMI, S.; NETO, S.R.C.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Physical activity and nutritional control features an treatment of obesity in Brazilian women. In: INTERNATIONAL CONFERENCE OF BIOCHEMISTRY OF EXERCISE, 10., 1997, Sydney. Poster Abstracts... Sydney, 1997. p.40.
- FRANCISCHI, R.P.; SANTOS, R.C.; VIEIRA, P.; FREITAS, C.S.; KLOPPER, M.; PEREIRA, L.O.; SAWADA, L.A.; CAMPOS, P.L.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Effects of exercise on dietary composition, metabolism and body composition of Brazilian obese women. *Scandinavian Journal of Nutrition*, v.43 p.40S, 1999b. Supplement 34.
- FRANCISCHI, R.P.; SANTOS, R.C.; VIEIRA, P.; KLOPPER, M.; FREITAS, C.; PEREIRA, L.; SAWADA, L.; CAMPOS, L.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Composição corporal, distribuição de gordura e glicemia basal em obesas: efeitos da dieta e/ou exercício moderado. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL CORPUS LIGHT DE OBESIDADE E ATIVIDADE FÍSICA, 1., 1998, São Paulo. *Revista Nutrivitae*, v.2, p.7-8, 1999c. Suplemento 1.
- FROIDEVAUX, F.; SCHUTZ, Y.; CHRISTIN, L.; JÉQUIER, E. Energy expenditure in obese women before and during weight loss, after refeeding, and in the weight-relapse period. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.57, p.35-42, 1993.
- GAESSER, G.A. Thinness and weight loss: beneficial or detrimental to longevity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.31, p.1118-28, 1999.
- GARROW, J.S. Exercise in the treatment of obesity: a marginal contribution. *International Journal of Obesity*, London, v.19, p.S126-S129, 1995.
- GARROW, J.S.; SUMMERBELL, C.D. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, London, v.49, p.1-10, 1995.
- GELIEBTER, A.; MAHER, M.M.; GERACE, L.; GUTIN, B.; HEYMSFIELD, S.B.; HASHIM, S.A. Effects of strength or aerobic training on body composition, resting metabolic rate, and peak oxygen consumption in obese dieting subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.66, p.557-63, 1997.

- GRUNDY, S.M.; BLACKBURN, G.; HIGGINS, M.; LAUER, R.; PERRI, M.G.; RYAN, D. Physical activity in the prevention and treatment of obesity and its comorbidities: evidence report of independent panel to assess the role of physical activity in the treatment of obesity and its comorbidities. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.31, p.S502-S508, 1999. Supplement.
- GWINUP, G. Effect of exercise alone on the weight of obese women. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v.135, p.676-80, 1975.
- HAGAN, R.D.; UPTON, S.J.; WONG, L.; WHITTAM, J. The effects of aerobic conditioning and/or caloric restriction in overweight men and women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.80, p.87-94, 1986.
- HALLE, M.; BERG, A.; GARWERS, U.; BAUMSTARK, M.W.; KNISEL, W.; GRATHWOHL, D.; KÖNIG, D.; KEUL, J. Influence of 4 weeks' intervention by exercise and diet on low-density lipoprotein subfractions in obese men with type 2 diabetes. *Metabolism*, Philadelphia, v.48, p.641-4, 1999.
- HARGREAVES, M. Skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise. In: HARGREAVES, M. (Ed.). *Exercise metabolism*. Champaign: Human Kinetics, 1995. p.41-72.
- HENRIKSSON, J. Effects of physical training on the metabolism of skeletal muscle. *Diabetes Care*, New York, v.15, p.1701-11, 1992.
- HILL, J.O.; DROUGAS, H.; PETERS, J.C. Obesity treatment: can diet composition play a role? *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.119, n.7, Pt.2, p.694-7, 1993.
- HILL, J.O.; SCHULUNDT, D.G.; SBROCCO, T.; SHARP, T.; POPE-CORDLE, J.; STETSON, B.; KALER, M.; HEIM, C. Evaluation of an alternating-calorie diet with or without exercise in the treatment of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.50, p.248-54, 1989.
- HILL, J.O.; SPARLING, P.B.; SHIELDS, T.W.; HELLER, P.A. Effects of exercise and food restriction on body composition and metabolic rate in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.46, p.622-30, 1987.
- KARHUNEN, L.; FRANSSILA-KALLUNKI, A.; RISSANEN, A.; KERVINEN, K.; KESÄNIEMI, Y. A.; UUSITUPA, M. Determinants of resting energy expenditure in obese non-diabetic caucasian women. *International Journal of Obesity*, London, v.21, p.197-202, 1997.
- KEMPEN, K.P.G.; SARIS, W.H.M.; WESTERTEP, K.R. Energy balance during an 8-wk energy-restricted diet with and without exercise in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.62, p.722-9, 1995.
- KLOPPER, M.; FRANCISCHI, R.; CAMARGO, R.; VIEIRA, P.; OQUENDO, L.; FREITAS, C.S.; SAWADA, L.; CAMPOS, P.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Moderate energy restriction with or without aerobic exercise: a comparison of three methods. In: *DIET AND THE METABOLIC SYNDROME - INTERNATIONAL SYMPOSIUM*, 1999, Ystad. *Annals... Ystad: Swedish Nutrition Foundation*; 1999. p.65.
- LAMARCHE, B.; DESPRÉS, J.P.; POULIOT, M.C.; MOORJANI, S.; LUPIEN, P.J.; THÉRIAULT, G.; TREMBLAY, A.; NADEAU, A.; BOUCHARD, C. Is body fat loss a determinant factor in the improvement of carbohydrate and lipid metabolism following aerobic exercise training in obese women? *Metabolism*, Philadelphia, v.41, p.1249-56, 1992.
- LEMON, P.W.R.; TARNOPOLSKY, M.A.; MACDOUGALL, J.D.; ATKINSON, S.A. Protein requirements and muscle mass / strength changes during intensive training in novice bodybuilders. *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, v.73, p.767-75, 1992.
- LEON, A.S.; CONRAD, J.; HUNNINGHAKE, D.B.; SERFASS, R. Effects of a vigorous walking program on body composition, and carbohydrate and lipid metabolism of obese young men. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.33, p.1776-87, 1979.
- LYONS, P.; MILLER, W.C. Effective health promotion and clinical care for large people. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.31, p.1141-6, 1999.
- MCARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. Trad. de G. Taranto. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
- McMURRAY, R. G.; AINSWORTH, B. A.; HARRELL, J. S.; GRIGGS, T. R.; WILLIAMS, O. D. Is physical activity or aerobic power more influential on reducing cardiovascular disease risk factors? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.30, p.1521-9, 1998.
- MARTIN, W.H. Effect of endurance training on fatty acid metabolism during whole body exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.29, p.635-9, 1997.
- MELBY, C.L.; COMMERFORD, S.R.; HILL, J.O. Exercise, macronutrient balance, and weight control. In: LAMB, D.R.; MURRAY, R. *Perspectives in exercise science and sports medicine: exercise, nutrition, and weight control*. Carmel: Cooper Publ. Group, 1998. v.11, p.1-60.
- MELBY, C.L.; SCHOLL, C.; EDWARDS, G.; BULLOUGH, R. Effect of acute resistance exercise on post exercise energy expenditure and resting metabolic rate. *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, v.75, p.1847-53, 1993.

- MERTENS, D.J.; KAVANAGH, T.; CAMPBELL, R.B.; SHEPHARD, R.J. Exercise without dietary restriction as a means to long-term fat loss in the obese cardiac patient. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, Turin, v.38, p.310-6, 1998.
- MILLER, W.C. How effective are traditional dietary and exercise intervention for weight loss? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.31, p.1129-34, 1999.
- MILLER, W.C.; KOCEJA, D.M.; HAMILTON, E.J. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *International Journal of Obesity*, London, v.21, p.941-7, 1997.
- MOLÉ, P.A.; STERN, J.S.; SCHULTZ, C.L.; BERNAUER, E.M.; HOLCOMB, B.J. Exercise reverses depressed metabolic rate produced by severe caloric restriction. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.21, p.29-33, 1989.
- MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; SOUZA, A.L.M.; POPKIN, B.M. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. In: MONTEIRO, C.A. *Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças*. São Paulo: Hucitec-NUPENS/USP, 1995a. p.247-55.
- _____. The nutrition transition in Brazil. *European Journal of Clinical Nutrition*, Basingstoke, v.49, p.105-13, 1995b.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.) Subcommittee on the Tenth Edition of the RDA's. *Recommended Dietary Allowances*, 10th. ed. Washington: National Academy, 1989.
- NICKLAS, B.J.; ROGUS, E.M.; GOLDBERG, A.P. exercise blunts declines in lipolysis and fat oxidation after dietary-induced weight loss in obese older women. *American Journal of Physiology*, Bethesda, v.273, p. E149-55, 1997.
- PAVLOU, K.N.; STEFFEE, W.P.; LERMAN, R.H.; BURROWS, B.A. Effects of dieting and exercise on lean body mass, oxygen uptake, and strength. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.17, p.466-71, 1985.
- PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R.P.; KLOPPER, M.; PERROTI, A.C.; CAMPOS, P.L.; SAWADA, L.A.; COSTA, S.R.; LANCHA JUNIOR, A.H. Different intensities of physical activities with or without hypocaloric diet: effects on body composition, food consumption and plasmatic profile in obese women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.30, p.S238, 1998.
- PHELAIN, J.F.; REINKE, E.; HARRIS, M.A.; MELBY, C.L. Post exercise energy expenditure and substrate oxidation in young women resulting from exercise bouts of different intensity. *Journal of American College of Nutrition*, Brooklyn, v.16, p.140-6, 1997.
- POEHLMAN, E.T. Energy expenditure and requirement in aging humans. *Journal of Nutrition*, Bethesda, v.122, p.2057-65, 1992.
- POPKIN, B.M.; DOAK, C.M. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutrition Reviews*, Washington, v.56, p.106-14, 1998.
- PRATT, M.; MACERA, C.A.; BLANTON, C. Levels of physical activity and inactivity in children and adults in the United States: current evidence and research issues. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.31, p.S526-33, 1999. Supplement.
- PRENTICE, A.M. Manipulation of dietary fat and energy density and subsequent effects on substrate flux and food intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.67, p.535S-41S, 1998. Supplement.
- PRITCHARD, J.E.; NOWSON, C.A.; WARK, J.D. A worksite program for overweight middle-aged men achieves lesser weight loss with exercise than with diet change. *Journal of American Dietetic Association*, Chicago, v.97, p.37-42, 1997.
- RACETTE, S.B.; SCHOELLER, D.A.; KUSHNER, R.F.; NEIL, K.M.; HERLING-IAFFALDANO, K. Effects of aerobic exercise and dietary carbohydrate on energy expenditure and body composition during weight reduction in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.61, p.486-94, 1995.
- RAVUSSIN, E.; BURNAND, B.; SCHUTZ, Y.; JÉQUIER, E. Energy expenditure before and during energy restriction in obese patients. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.41, p.753-9, 1985.
- RAVUSSIN, E.; SWINBURN, B.A. Pathophysiology of obesity. *Lancet*, London, v.340, p.404-8, 1992.
- RICE, B.; JANSSEN, I.; HUDSON, R.; ROSS, R. Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. *Diabetes Care*, Alexandria, v.22, p.684-91, 1999.
- ROMJIN, J.A.; COYLE, E.F.; SIDOSSIS, L.S.; ZHANG, X.J.; WOLFE, R.R. Relationship between fatty acid delivery and fatty acid oxidation during strenuous exercise. *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, v.79, p.1939-45, 1995.
- ROSS, R.; PEDWELL, H.; RISSANEN, J. Response of total and regional lean tissue and skeletal muscle to a program of energy restriction and resistance exercise. *International Journal of Obesity*, London, v.19, p.781-7, 1995.
- SARIS, W.H.M. Exercise with or without dietary restriction and obesity treatment. *International Journal of Obesity*, London, v.19, p.S113-S116, 1995.
- SHETTY, P.S. Physiological mechanisms in the adaptive response of metabolic rates to energy restriction. *Nutrition Research Reviews*, Cambridge, v.3, p.49-74, 1990.

SIMONEAU, J.A. Adaptation of human skeletal muscle to exercise-training. *International Journal of Obesity*, London, v.19, p.S9-S13, 1995.

SIMSOLO, R.B.; ONG, J.M.; KERN, P.A. The regulation of adipose tissue and muscle lipoprotein lipase in runners by detraining. *Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v.92, p.2124-30, 1993.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Programa nacional de prevenção e epidemiologia. Disponível em: <www.cardiol.br/epidemio.htm>. Acesso em: 14 abr. 1999a.

_____. Exercício anti-sedentarismo/obesidade. Disponível em: <www.cardiol.br/exerc.htm>. Acesso em: 14.abr.1999b.

SWEENEY, M.E.; HILL, J.O.; HELLER, P.A.; BANEY, R.; DIGIROLAMO, M. Severe vs moderate energy restriction with and without exercise in the treatment of obesity: efficiency of weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.57, p.127-34, 1993.

SWINBURN, B.; RAVUSSIN, E. Energy balance or fat balance? *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.57, p.766S-71S, 1993. Supplement.

THOMPSON, D.L.; TOWNSEND, K.M.; BOUGHEY, R.; PATTERSON, K.; BASSETT JUNIOR, D.R. Substrate use during and following moderate-and low-intensity exercise: implications for weight control. *European Journal of Applied Physiology*, Berlin, v.78, p.43-9, 1998.

TREMBLAY, A.; ALMÉRAS, N. Exercise, macronutrient preferences and food intake. *International Journal of Obesity*, London, v.19, p.S97-S101, 1995.

UTTER, A.C.; NIEMAN, D.C.; SHANNONHOUSE, E.M.; BUTTERWORTH, D.E.; NIEMAN, C.N. Influence of diet and/or exercise on body composition and cardiorespiratory fitness in obese women. *International Journal of Sports Nutrition*, Schorndorf, v.8, p.213-22, 1998.

Van DALE, D.; SCHOFFELLEN, P.F.M.; ten HOOR, F.; SARIS, W.H.M. Effects of addition of exercise to energy restriction on 24-hour energy expenditure, sleeping metabolic rate and daily physical activity. *European Journal of Clinical Nutrition*, Basingstoke, v.43, p.441-51, 1989.

Van ITALLIE, T.B.; YANG, M. Cardiac dysfunction in obese dieters: a potentially lethal complication of rapid, massive weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.39, p.695-702, 1984.

VOTRUBA, S.B.; HORVITZ, M.A.; SCHOELLER, D.A. The role of exercise in the treatment of obesity. *Nutrition*, New York, v. 16, p.179-88, 2000.

WALBERG, J.L. Aerobic exercise and resistance weight training during weight reduction. Implications for obese persons and athletes. *Sports Medicine*, Auckland, v.7, p.343-56, 1989.

WEINSIER, R.L.; WADDEN, T.A.; RITENBAUGH, C.; HARRISON, G.G.; JOHNSON, F.S.; WILMORE J.H. Recommended therapeutic guidelines for professional weight control programs. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.40, p.865-872, 1984.

WHATLEY, J.E.; GILLESPIE, W.J.; HONIG, J.; WALSH, M.L.; BLACKBURN, A.L. Does the amount of endurance exercise in combination with weight training and a very-low-energy diet affect resting metabolic rate and body composition? *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.59, p.1088-92, 1994.

WILMORE, J.H. Alterations in strength, body composition and anthropometric measurements consequent to a 10-week weight training program. *Medicine and Science in Sports*, Madison, v.6, p.133-8, 1974.

WILMORE, J.H.; STANFORTH, P.R.; HUDSPETH, L.A.; GAGNON, J.; DAW, E.W.; LEON, A.S.; RAO, D.C.; SKINNER, J.S.; BNOUCHAR, C. Alterations in resting metabolic rate as a consequence of 20 wk of endurance training: the HERITAGE family study. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.68, p.66-71, 1998.

WOO, R.; GARROW, J.S.; PI-SUNIER, F.X. Voluntary food intake during prolonged exercise in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.36, p.478-84, 1982.

WOOD, P.D.; STEFANICK, M.L.; DREON, D.M.; FREY-HEWITT, B.; GARAY, S.C.; WILLIAMS, P.T.; SUPERKO, H.R.; FORTMANN, S.P.; ALBERS, J.J.; VRANIZAN, K.M.; ELLSWORTH, N.M.; TERRY, R.B.; HASKELL, W.L. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *New England Journal of Medicine*, Waltham, v.319, p.1173-9, 1988.

WOOD, P.D.; STEFANICK, M.L.; WILLIAMS, P.T.; HASKELL, W.L. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *New England Journal of Medicine*, Waltham, v.325, p.461-6, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: 1998. (Report of a WHO Consultation on Obesity).

AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro e viabilizando este estudo; e a todos da equipe do Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicado à Atividade Motora que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Recebido para publicação em: 20 set. 2000

Revisado em: 13 ago. 2001

Aceito em: 13 mar. 2002

ENDEREÇO: Rachel P. Francischi

EEFEUSP

Lab. Nutrição e Metabolismo Aplicado a Ativ. Motora

Av. Prof. Mello Moraes, 65

05508-900 - São Paulo - SP - BRASIL

e-mail: racnutri@hotmail.com

Obesidade e suas Implicações — Ação da Atividade Física e Controle Nutricional

Obesity and its Implications — The Role of Physical Activity and Nutritional Control

Luciana Oquendo Pereira
Mestranda do Departamento de
Bioquímica do Instituto
Biológico - UNICAMP

**Rachel Pamfilio de
Francischi**
Bolsista da Fundação de Amparo
à Pesquisa do Estado de São
Paulo (Fapesp) de Iniciação
Científica pela EEFÉ - USP

Mariana Klopfer
Estagiária do Laboratório de
Nutrição e Metabolismo
(EEFE-USP)

Leticia Aiko Sawada
Mestranda do Laboratório de
Nutrição e Metabolismo
(EEFE-USP)

Rogério Santos
Licenciado em Educação Física
pela EEFÉ - USP

Patrícia Vieira
Estagiária do Laboratório de
Nutrição e Metabolismo
(EEFE-USP)

Patricia Lopes Campos
Mestre em Ciências dos
Alimentos na Área de Nutrição
Experimental da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da USP

Antônio Herbert Lancha Jr.
Coordenador do Laboratório de
Nutrição e Metabolismo
(EEFE-USP)

**Endereço para corres-
pondência**
Antônio Herbert Lancha Jr.
Av. Prof. Mello Moraes, 65
Cidade Universitária
São Paulo - SP
CEP 05508-900
Tel.: 818 2188. Fax: 212 4141
E-mail: llanchajr@usp.br

Resumo

Recentes estudos mostram que o número de casos de obesidade vem aumentando em todo mundo significativamente sem diferenças raciais ou sociais. A obesidade tem várias e complexas causas a ser consideradas, dentre elas a ingestão calórica excessiva (com elevado teor de lipídeos na dieta) e a falta de atividade física regular. Sabe-se que há também forte influência genética sobre fatores hormonais e neurais envolvidos na regulação da gordura corporal e que grande parte dos distúrbios alimentares tem origem psicológica. Surgem, então, vários tratamentos, como uso de inibidores de apetite, dietas, programas de atividade física. Há muita controvérsia a respeito da eficácia de cada um destes tratamentos e suas combinações, no entanto, é clara a necessidade de uma atuação multiprofissional no tratamento da obesidade, afim de combater todas as suas causas.

UNITERMOS: obesidade, patofisiologia, tratamento.

Summary

Recent studies show that obesity has increased all over the world, independently of economic and social conditions. Some of the reasons that induce this disease are the intake of excessive caloric diet (with high lipid intake) and lack of regular physical activity. It is widely known that genetic factors have a strong influence on hormonal and neural regulation of adiposity. Some eating disorders have their origin in psychological problems. There are a lot of treatments for them, like the use of medicines, diets and physical activity programs, but the results of these applications are controversial. However, it is clear that a multiprofessional group helping in the treatment of obesity is needed.

KEY WORDS: obesity, pathophysiology; treatment

Introdução

Recentes dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANE - 1985) mostram que, apesar dos 33 bilhões de dólares movidos pela indústria de "como perder peso", o número de casos de obesidade vem aumentando significativamente em todo o mundo sem diferenças raciais ou sociais. Entre 1976 e 1980, uma estimativa feita pela NHANE mostrou que 25,4% dos adultos entre 20 e 74 anos apresentavam sobrepeso (Índice de Massa Corpórea - IMC - $> 27,5$), enquanto que, na estimativa realizada em 1988 e 1991, esse valor aumentou para 33,3%¹. A obesidade é um excesso de gordura corporal frequentemente resultando em significativo detrimento da saúde e está associada com redução da longevidade e aumento da incidência de doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus, osteoartrites e certos tipos de câncer, bem como fatores psicossociais adversos, por exemplo a discriminação². Recentes estudos têm definido como obesos os indivíduos com o índice de massa corpórea igual ou acima de 30kg/m^2 ³, sendo estes indivíduos portadores do mais importante distúrbio nutricional, o qual atinge 10% da população nos países desenvolvidos⁴.

Burton⁵ classifica a obesidade em dois tipos:

- 1) Caracteriza-se pelo aumento do tamanho (hipertrofia) de células adiposas já existentes. Esse tipo de obesidade instala-se geralmente durante a idade adulta e é reversível;
- 2) Caracteriza-se pelo aumento do número de células adiposas (hiperplasia). Instala-se no período de desenvolvimento e crescimento. A predisposição genética para a hiperplasia adiposa pode ocorrer nesse caso. Estudo feito com crianças recém-nascidas de mães obesas propõe que essas crianças possuam susceptibilidade genética a serem obesas. O mais apropriado para prevenir que elas se tornem obesas é aumentar o gasto energético, já que este é 20,7% mais baixo em três meses de vida do que em crianças de mães não-obesas.

Causas da obesidade

Em um aspecto geral, a obesidade é resultado de uma ingestão calórica que excede o

gasto calórico^{6,7}. Contudo, a obesidade pode ter outras causas⁸, como:

1. Obesidade neuroendócrina: síndrome hipotalâmica, hipotireoidismo, síndrome do ovário policístico, pseudohipoparatiroidismo, deficiência no hormônio de crescimento, insulinoma e hiperinsulinismo,
2. Obesidade devida a desbalanço nutricional: alta ingestão de lipídeos na dieta, particularmente gorduras saturadas,
3. Obesidade devida a baixo gasto energético: inatividade física pelo envelhecimento, por deficiências físicas ou pelas facilidades da vida moderna,
4. Obesidade genética: influências sobre controle do apetite e sobre o comportamento alimentar.

Obesidade genética

Muitos autores acreditam que os fatores genéticos são de maior importância no desenvolvimento da obesidade. Contudo, alguns estudos realizados com gêmeos monozigóticos de pais obesos mostram que o fator ambiental pode ser predominante aos fatores genéticos na determinação da quantidade de gordura corporal. A maior influência genética seria na determinação da distribuição da gordura corporal⁹.

Obesidade hipotalâmica

A obesidade hipotalâmica é uma síndrome rara em humanos que pode ser desenvolvida devido a cirurgias, traumas e distúrbios inflamatórios envolvendo a região ventromedial do hipotálamo, que é responsável pela informação sobre os estoques de energia. O tratamento desta síndrome requer apropriado acompanhamento endócrino¹⁰.

Síndrome do ovário policístico

Esta síndrome é uma combinação da obesidade hipotalâmica e endócrina que causa alterações semelhantes às ocorridas em mulheres pós-menopausa. Contudo, muitos estudos têm fracassado na tentativa de

esclarecer os mecanismos das anormalidades ovarianas. A hipersecreção da glândula adrenal observada nestes pacientes é também um mecanismo inexplicado e pode ser a causa de alguns destes distúrbios⁸.

Inatividade física e obesidade

O sedentarismo é um importante fator de desenvolvimento da obesidade. A obesidade em ratos pode ser desenvolvida por importante restrição na atividade. Na sociedade moderna em que vivemos, é muito fácil reduzirmos o gasto calórico diário. Estudos clínicos demonstram que 67,5% dos pacientes obesos são inativos. Foi demonstrado também que maior incidência de homens com sobrepeso acontece quando os indivíduos têm ocupação sedentária⁹.

Obesidade e dieta

A relação entre ingestão alimentar e ganho de peso se inicia nos primeiros dias de vida. Estudos realizados com crianças recém-nascidas demonstraram que aqueles alimentados através de mamadeira nos primeiros 112 dias de idade ficaram mais pesados quando comparados aos que foram amamentados no peito⁸.

Existe uma importante relação entre quantidades de refeições diárias e o desenvolvimento da obesidade em humanos. Pode ser observado clinicamente que indivíduos obesos possuem frequência de alimentação menor que pessoas com peso normal. A divisão da ingestão calórica em várias refeições diárias também altera o metabolismo de glicose (melhorando a curva de tolerância) e reduz a concentração de colesterol⁹.

Obesidade e fatores psicológicos

Fatores psicológicos podem influenciar vários aspectos responsáveis pelo desenvolvimento da obesidade. Segundo alguns autores, existem dois tipos de obesidade relacionados a

estes fatores¹⁰. O primeiro é denominado "obesidade de reação" e resulta de uma ingestão exagerada de alimentos como resposta emocional a alguma situação do meio. Este tipo de anormalidade é considerado uma resposta inapropriada durante o crescimento e desenvolvimento da criança. No outro tipo de obesidade, a ingestão alimentar exagerada também ocorre, mas como forma de reduzir os sentimentos emocionais, como depressão. Estas pessoas têm algumas características semelhantes, como sentimento de inferioridade, incapacidade, teimosia e medo de se relacionar⁹.

Obesidade e doenças associadas

Indivíduos obesos têm um risco 40% maior de serem hipertensos, diabéticos ou de adquirirem alguma doença cardiovascular¹. Isso ocorre porque essas pessoas comumente apresentam hipertrigliceridemia^{11,12}, altos níveis sanguíneos de colesterol¹³, elevada concentração de VLDL (*very low density lipoprotein*)¹¹, hipertensão^{3,11,13}, intolerância à glicose e hiperinsulinemia^{11,12}.

A distribuição da gordura corporal é um importante preditor de anormalidades associadas à obesidade. Resistência à insulina^{15,16}, anormalidades da glicose¹⁷, de lipídeos e de AGL (Ácidos Graxos Livres)¹⁸ e seus metabolismos são mais prováveis em indivíduos que possuem obesidade superior do que naqueles com obesidade inferior. Mulheres com obesidade central (abdominal), por exemplo, são mais propensas a diabetes do que aquelas que possuem uma obesidade menor na área abdominal e femoral. Esta distribuição pode facilmente ser determinada pela relação entre a circunferência do quadril e da cintura³.

Doenças Cardiovasculares

A cada 10% de aumento no peso corporal, há um aumento na incidência de doenças coronarianas em aproximadamente 20%¹⁹. O desenvolvimento da hipertensão é seis vezes maior para indivíduos acima do peso com idade de 20 a 44 anos. Para cada aumento de

10% no peso corporal, ocorre elevação da pressão arterial sistólica em 6,5 mmHg¹⁹.

Explicações sugerem que o aumento da resistência à insulina está relacionado com o desenvolvimento de várias doenças. Em mulheres obesas, está associado com o aumento do tecido adiposo intra-abdominal e com alterações hormonais¹.

DeFronzo e Ferrannini²⁰ explicam que a hipertensão é decorrente da resistência ao hormônio e da hiperinsulinemia, as quais contribuem para aumento de retenção de sódio pelas células, para aumento da atividade do sistema nervoso simpático, distúrbio no transporte iônico na membrana celular e conseqüente aumento da pressão sanguínea. O distúrbio no transporte de eletrólitos na membrana aumenta a concentração intracelular de íons cálcio e sódio, o que estimula a hipertrofia e a remodelação das paredes vasculares, acelerando também o desenvolvimento da arteriosclerose.

Segundo DeFronzo e Ferrannini²⁰, as doenças cardiovasculares têm origem também com a hiperinsulinemia, a qual aumenta síntese de VLDL, conduzindo a hipertrigliceridemia, aumenta o transporte de colesterol nas artérias, eleva a síntese de lipídeos endógenos, aumenta a síntese de colágeno nas células da parede vascular, aumenta a formação e diminui a regressão de placas de lipídeos nas artérias, levando à formação do ateroma e, conseqüentemente, grande elevação nas chances de ocorrência de problemas cardiovasculares.

Diabetes Mellitus

A obesidade é responsável por desencadear um conjunto de desordens metabólicas com complicações vasculares denominado "Síndrome Metabólica" ou "Síndrome X"¹¹. Os componentes dessa síndrome são caracterizados pela hiperinsulinemia e por várias formas e graus de resistência à insulina, que explicam a relação entre várias anormalidades e obesidade¹. Uma das explicações para o desenvolvimento do diabetes seria a de que a maior

ingestão de lipídeos não é acompanhada por aumento imediato de sua oxidação, mas o excesso de Ácidos Graxos Livres (AGL) é estocado em diferentes tecidos, além das células adiposas. Muitos estudos comprovam que há um aumento da oxidação lipídica quando ocorre elevação do gasto calórico em pacientes obesos, que têm grande ingestão de lipídeos e elevadas taxas de lipólise. Essa preferência de utilização de AGL derivados dos estoques de triglicérides como substratos energéticos é responsável pela diminuição da mobilização de glicose via glicogênio. Isto leva a um *feed-back* negativo do glicogênio muscular e hepático sobre a atividade da glicogênio sintetase e, conseqüentemente, no estoque de glicose. O resultado é a intolerância à glicose após a ingestão de carboidratos. O quadro de diabetes se desenvolve em obesos após longo período de tolerância à glicose, quando a glicemia não mais retorna ao estado basal e há resistência à ação da insulina²¹, conduzindo, na maioria dos casos, a uma hiperinsulinemia.

Outra possibilidade mais recente estaria relacionada com a elevada ingestão de proteína (20%) na dieta, como conseqüência do grande consumo de lipídeos (31%). As principais fontes de proteína, no caso a animal, também são excelentes fontes de gordura, como por exemplo a carne, o ovo inteiro e queijos amarelos. Como resposta a esta alta ingestão de proteínas, haveria um aumento da concentração plasmática de aminoácidos que são responsáveis por fornecer esqueletos de carbono para o ciclo de Krebs na célula muscular. A ativação deste ciclo aumentaria a produção de glutamina, um aminoácido não-essencial sintetizado principalmente pelas mitocôndrias do tecido muscular. Esta glutamina poderá sofrer a ação da enzima denominada "glutamina-frutose-6P-aminotransferase" responsável por transferir o grupamento amino para a frutose-6P gerando a glicosamina-6P. Esta substância seria responsável por "glicosilar" o receptor de insulina, tornando o indivíduo resistente à ação deste hormônio, caracterizando o quadro de diabetes tipo II (não-dependente de insulina). Os aminoácidos também poderiam ter outras ações nos mecanismos pós-receptor que dificultariam a translocação dos GLUTs-4 (transportadores de glicose) acarretando, em última instância, a resistência periférica à insulina²².

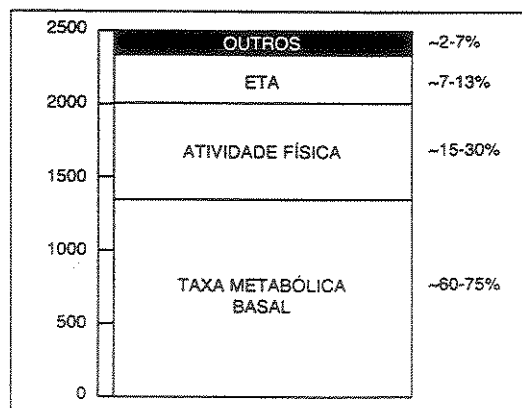
Obesidade e seus tratamentos

O principal tratamento para reduzir os problemas adquiridos com a obesidade é a redução da gordura corporal. Alguns estudos mostram que, se o indivíduo obeso perder em torno de cinco quilos, haverá diminuição da hipertensão e diminuição da necessidade de insulina nos diabéticos. Para se reduzir a quantidade de gordura corporal é preciso causar um balanço energético negativo, isto é, a ingestão calórica deve ser menor que o gasto. Desta forma, o organismo precisará utilizar suas reservas energéticas para manter as funções orgânicas e os processos metabólicos²³.

A manutenção do peso corporal e da composição corporal durante anos é resultado de um preciso balanço entre energia ingerida e gasto energético, assim como ingestão de macronutrientes e sua oxidação. O excedente de 5% (100 kcal) da energia ingerida diariamente sobre o gasto, pode render aproximadamente 6 a 7 kg em um período de cinco anos. Cerca de 75% deste peso ganho é incorporado na forma de gordura e 25% é associado a massa magra²⁴.

O gasto energético total diário é resultado da combinação de vários componentes (Figura 1), onde os mais importantes são: taxa metabólica basal (TMB), custo energético da atividade física e efeito térmico do alimento (ETA)^{7, 25, 6}.

Figura 1: Distribuição aproximada dos principais contribuintes para o gasto calórico diário relativo a um sedentário adulto⁶. ETA: efeito térmico do alimento.



Estes componentes podem sofrer algumas variações, como por exemplo: a TMB varia de acordo com a idade, sexo, massa adiposa e

massa magra⁶. Diferenças individuais no ETA podem somar pequenas alterações no gasto calórico diário. O componente responsável pela maior variação neste gasto diário é a atividade física. Em indivíduos sedentários, a energia gasta pela atividade física pode ser menor que 100 kcal/dia, enquanto, em um atleta de resistência, este valor pode exceder 3.000 kcal/dia²⁶. Assim, muitos autores afirmam que a obesidade está diretamente relacionada com a redução da atividade física²⁷⁻³⁰ e aumento da quantidade de lipídeos ingerida na dieta, que estaria preferencialmente associada com o aumento da adiposidade³⁰⁻³³.

Desta forma, o aumento da atividade física aliado à modificação da composição da dieta parecem alterar os componentes do peso corporal, sendo esta a estratégia mais efetiva no controle da gordura corporal⁷. No entanto, existem muitos tratamentos alternativos, como o uso de medicamentos e dietas hipocalóricas de diferentes intensidades.

Medicamentos

As drogas que são normalmente utilizadas para o tratamento da obesidade são: anfetaminas, fenfluraminas, fenterminas, dietilpropiona, mazindol e os antidepressivos fluxitena e sertralina. O uso de medicamentos tem a finalidade de inibir o apetite, reduzindo a ingestão de alimentos e provocando um déficit calórico, resultando assim em redução do peso corporal. No entanto, muitos estudos mostram que, quando é suspenso o medicamento as pessoas comumente voltam a engordar, sofrendo um "efeito rebote". Isto se deve ao fato de que estes medicamentos apenas inibem o consumo de alimentos como um todo. Entretanto, o desequilíbrio nutricional normalmente praticado pelos obesos não é modificado. Além de se dar pouca ou nenhuma ênfase à prática regular da atividade física. Deste modo, quando se suspende a utilização da droga, os indivíduos voltam à ingestão alimentar anterior sem a prática regular de atividade física, retornando ao peso inicial⁹. Além disso, os medicamentos também causam efeitos colaterais, como sonolência, nervosismo, de-

pressão, diarreia, tonturas, mau humor e podem comprometer muito a degradação de proteínas estruturais, dentre elas a muscular e a cardíaca.

Dieta

A utilização de dietas extremamente restritivas é outra estratégia muito popular, com o objetivo de provocar déficit calórico e, conseqüentemente, redução do peso corporal total³⁴. Segundo Wirth³⁵, a dieta para provocar redução de peso em indivíduos com problemas de obesidade deve limitar a ingestão calórica. Ilarde e Tuck³⁶ acreditam, por sua vez, que não só o total calórico deve ser controlado para pacientes que apresentam a síndrome metabólica — afirmando que a dieta deve conter uma alta porcentagem de energia derivada dos carboidratos e uma baixa porcentagem derivada dos lipídeos — como deve haver um controle na taxa de colesterol, a fim de reduzir as chances de ocorrência de problemas cardiovasculares. Sheppar et al.³³ acreditam que o importante é reduzir a porcentagem de energia derivada dos lipídeos e não necessariamente alterar a ingestão calórica total^{37,38}.

Dietas ricas em fibras também contribuem para a minimização dos problemas de doenças cardiovasculares³⁷, uma vez que estas reduzem os níveis de colesterol sanguíneo. Os benefícios de certos nutrientes, como vitamina C e E, beta-caroteno e cálcio, na redução de riscos de certos cânceres, de doença coronariana, osteoporose e hipertensão contribuem para um maior cuidado na verificação de tais substâncias em quantidades ideais na dieta³⁸.

Alguns autores afirmam^{39, 40} que, durante a restrição calórica ocorre redução do peso corporal seguido da redução da TMB. Este processo é conseqüência da perda de massa magra, que contribui de 60 a 75% na TMB. Weigle⁴¹ encontrou uma redução no custo energético para a atividade física de 29% atribuída em grande parte à redução de 22% do peso corporal, onde o principal contribuinte foi a massa magra.

Atividade física

Vários estudos demonstraram que o treinamento físico aumenta a sensibilidade à insulina em adultos jovens e de meia-idade não-diabéticos, indivíduos mais velhos com tolerância à glicose prejudicada e em pessoas de meia-idade com diabetes tipo II⁴². Isso ocorre porque a atividade física aumenta a translocação dos transportadores GLUT-4 para membrana das células musculares esqueléticas, cardíacas e adipócitos, independentemente da ação da insulina. O GLUT-4, que é uma proteína responsável pelo transporte de glicose para dentro das células musculares, é regulado pela atividade contrátil dos músculos e pela insulina. Esses dois estímulos translocam essa proteína de compartimentos intracelulares para a membrana plasmática, a fim de receber a glicose e transportá-la para dentro da célula⁴³. Após uma sessão de exercício agudo, o transporte de glicose aumenta na mesma proporção que a estimulação máxima de insulina⁴⁴. Assim, após a contração muscular, a glicemia diminui e essa redução persiste mesmo no período após a sessão de exercícios⁴⁵. A prática de atividade física constante é também associada a baixa incidência de doenças coronarianas, com redução das concentrações de triglicérides, além de uma redução da pressão sanguínea em indivíduos hipertensos⁴⁶.

O exercício provavelmente tem efeito positivo na manutenção da massa magra enquanto promove a redução da massa adiposa. Independentemente deste efeito no gasto calórico e no peso corporal, a atividade física também pode melhorar a capilarização, adaptar as fibras musculares, tornado-as mais oxidativas, aumentar a utilização de lipídeos durante a atividade e o repouso, entre outros benefícios⁴⁷. Assim, o exercício por si só pode reduzir o peso corporal, porém, devido provavelmente à manutenção da massa muscular, a redução do peso é menor do que a encontrada somente com a dieta³⁹.

Quando se alia a atividade física a dieta hipocalórica visando a redução de gordura corporal, é necessário fazer algumas observações. Grandes restrições calóricas podem prejudicar

o papel da atividade física. O treinamento de resistência e/ou de força durante uma dieta bastante restritiva em calorias não reduz a gordura corporal e também não preserva a massa muscular⁴⁸. No entanto, alguns estudos realizados com treinamento de força utilizando exercícios com sobrecarga durante moderada restrição calórica resultaram em maior peso corporal total com redução de gordura e aumento da massa muscular⁴⁹.

A manutenção ou aumento da massa muscular com o exercício físico mantém ou aumenta a TMB, respectivamente, favorecendo o gasto energético diário, essencial para provocar um déficit calórico durante o tratamento da obesidade³⁴.

Contradições a respeito do tipo de exercício físico para redução da gordura corporal

Exercício físico de resistência diário induz a vários benefícios, além de aumentar o gasto calórico, como a diminuição da perda de massa magra, quando comparada à perda desta com a restrição calórica⁵⁰. Alguns destes benefícios são: aumento do consumo de máximo oxigênio, aumento da sensibilidade à insulina, aumento da translocação dos transportadores de glicose no músculo esquelético, diminuição da concentração de triglicerídeos.

O exercício aeróbio (55% VO₂ max) diário preserva a massa magra muscular mesmo quando se faz restrição calórica de suave a moderada⁵¹, mas em hipótese alguma leva a hipertrofia muscular. No entanto, outros autores admitem que o exercício aeróbio associado à restrição de energia tende a ocasionar perda maior de massa magra do que somente a utilização de dieta composta por 1.200 kcal/dia⁵². Muitos estudos têm demonstrado que ambos os tratamentos (exercício aeróbio e dieta hipocalórica ou somente dieta hipocalórica) diminuem a massa magra^{53,54}. Por outro lado, alguns autores afirmam que o exercício aeróbio de longa duração promove aumento da massa muscular acompanhado por uma alteração na taxa de síntese e de degradação protéica^{51, 55-58}.

O exercício anaeróbio de resistência de força é geralmente empregado em programas em que se deseja aumento da força muscular ou uma hipertrofia muscular⁵⁹. Muitos trabalhos têm relatado diminuição da porcentagem de gordura corporal durante um programa de treinamento com sobrecarga e ingestão calórica à vontade, em indivíduos com peso corporal considerado normal⁶⁰. Essa diminuição na porcentagem de gordura seria esperada devido ao aumento da massa magra, enquanto que a gordura absoluta permaneceria constante. O decréscimo na gordura absoluta é mais raramente visto com programas de resistência de força⁵⁹.

Muitos estudos têm demonstrado efeito sinérgico da dieta e da atividade física para prevenção e tratamento da obesidade. Contudo, os mecanismos de ação e otimização da dieta e dos exercícios necessitam ser melhor elucidados. Algumas das discrepâncias encontradas nos resultados relatados quanto ao efeito da dieta e do exercício no peso, na composição corporal, e na TMB de pessoas obesas podem ser atribuídas a vários fatores como: a) sub-relatos de ingestão calórica e supra-relatos de atividade física^{61, 62}; b) magnitude da restrição calórica; c) quantidade e distribuição da gordura corporal inicial; d) combinações variadas de dieta e e) exercício utilizando diferentes protocolos^{63, 64}.

Deste modo, o que pode ser concluído quanto ao tratamento da obesidade é que, apesar de ser clássica a conduta adotada por médicos de administrar moderadores de apetite para controlar e até diminuir a obesidade, não se sabe até que ponto os moderadores de apetite podem reduzir ou minimizar este quadro. Está comprovado que eles reduzem a ingestão alimentar, mas também provocam vários efeitos colaterais, como citado anteriormente. Por outro lado, não pode ser esquecido o fato de que grande parte dos distúrbios alimentares tem origem psicológica; portanto, o tratamento da obesidade deve envolver uma equipe multidisciplinar. Nos últimos anos, porém, vem surgindo um consenso a respeito da importância de trabalhar com redução moderada de calorias da dieta, aliada a um programa de atividade física orientada, a fim de promover, além de redução de peso, uma reeducação alimentar e de modo de vida dos indivíduos obesos.

Referências Bibliográficas

1. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. *J Am Med Assoc* 1994; 272: 205-11.
2. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Health implications of obesity: National Institutes of Health consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1073-7.
3. Hauner H. Abdominal obesity and coronary heart disease: pathophysiology and clinical significance. *Herz* 1995; 20: 47-55.
4. Dyer RG. Traditional treatment of obesity: does it work? *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 661-88.
5. Burton B. *Nutrição Humana*. São Paulo (SP): Editora Mc Graw-Hill; 1976.
6. Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. *Lancet* 1992; 340: 404-8.
7. Blair SN, Horton E, Leon AS, Lee IM, Drinkwater BL, Dishman RK, Mackey M, Kienholz ML. Physical activity, nutrition, and chronic disease. *Med Sci Sports Exer* 1996; 28 (3): 335-49.
8. Björntorp P, Brodoff BN. *Obesity*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992.
9. Baron R. Understanding obesity and weight loss [on line]. 1995. [citado em 28/08/97]. Disponível na URL: <http://www-med.stanford.edu/school/DGIM/Teaching/Modules/obesity.html>
10. Stunkard AJ, Wadden TA. Psychological aspects of human obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN. *Obesity*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1992. p.352-60.
11. Ivkovic-Lazar T, Lepsanovic L, Babic L, Stokic E, Tesic D, Medic-Stajanoska M. The metabolic X syndrome — 4 case reports. *Med Pregl* 1992; 45(5-6): 210-4.
12. O'dea K. Westernization and non-insulin-dependent diabetes in Australian Aborigines *Ethn Dis* 1991; 1: 171-87.
13. McNamara DJ, Howell WH. Epidemiologic data linking diet to hyperlipidemia and arterioscleroses. *Semin Liver Dis* 1992; 12(4): 347-55.
14. Vasquez CC. Insulin resistance: an etiological factor in essential arterial hypertension and coronary cardiopathy. *Gac Med Mex* 1993; 129(5):339-45.
15. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, Kisserbah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metab Clin Exp* 1984a; 33: 68-75.
16. Evans DJ, Murray R, Kisserbah AH. Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin-mediated glucose disposal, and insulin binding. *Journal Clinical Invest* 1984b; 74: 1515-25.
17. Jensen MD, Braun JS, Vetter RJ, Marsh HM. Measurement of body potassium with a whole-body counter: relationship between lean body mass and resting energy expenditure. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 864-888.
18. Kisserbah AH, Vydelinqum N, Murray R, Evans D, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body-fat distribution to metabolic complications of obesity. *Journal Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-60.
19. Blumenkrantz M. Obesity: the world's metabolic disorder [on line]. Beverly Hills, 1997. [citado em 28/08/97]. Disponível na URL: <http://www.quantumhpc.com/obesity.htm>
20. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
21. Felber JP, Golay A. Regulation of nutrient metabolism and energy expenditure. *Metabolism* 1995; 44 (2 Suppl 2): 4-9.
22. Lancha Jr. AH. Efeito da suplementação de aminoácidos (aspartato e asparagina) sobre o transporte de glicose em músculo esquelético de ratos. [tese de livre docência] São Paulo (SP): Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo; 1997.
23. Hill JO, Drougas H, Peters JC. Obesity treatment: can diet composition play a role? *Ann Intern Med* 1993; 119 (7 Pt. 2): 694-7.
24. Weinsier RL, Bracco D, Schutz Y. Predicted effects of small decreases in energy expenditure on weight gain adult women. *Int J Obes* 1993; 17: 693-700.
25. Schutz Y. Macronutrients and Energy Balance in Obesity. *Metabolism* 1995; 44 (Suppl. 9) 3: 7-11.
26. Poehlman ET. Energy expenditure and requirements in aging humans. *J Nutr* 1992; 122: 2057-65.
27. Groot LCPGM De, Staveren WA. Reduced physical activity and its association with obesity. *Nutr Rev* 1995; 53(1): 11-8.
28. Rising R, Harper IT, Fontvielle AM, Ferraro RT, Spraul M, Ravussin E. Determinants of total daily energy expenditure: variability in physical activity. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 800-4.
29. Blair SN. Evidence for success of exercise in weight loss and control. *Ann Intern Med* 1993; 119 (7 Pt 2): 702-6.
30. Miller WC, Lindeman AK, Wallace J, Niederpruem M. Diet Composition, energy intake, and exercise in relation to body fat in men and women. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 429-30.
31. Roll BJ, Shide DJ. The influence of dietary fat on food intake and body weight. *Nutr Rev* 1992; 50: 283-90.
32. Swinburn B, Ravussin E. Energy balance or fat balance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57 Suppl: 766-71.
33. Sheppard L, Kristal AR, Kushi LH. Weight loss in women participating in a randomized trial of low-fat diets. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 821-8.
34. Raccette SB, Schoeller, DA, Kushner RF, Neil MK, Herling-Iaffaldano K. Effects of aerobic exercise and dietary carbohydrate on energy expenditure and body composition during weight reduction in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 486-94.
35. Wirth A. Non-pharmacological therapy for metabolic syndrome. *Herz* 1995; 20: 56-69.
36. Ilarde A, Tuck M. Treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its complications: a state of the art review. *Drugs Aging* 1994; 4: 470-91.
37. Lean M, Anderson A. Clinical strategies for obesity management. *Diabet Med* 1988; 5:6, 515-8.
38. Singh VN. A current perspective on nutrition

- and exercise. *J Nutr* 1992; 122 (Suppl 3): 760-5.
39. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man: methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest* 1986; 78: 1568-78.
40. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe calorie restriction: results of clinical research trials. *Ann Intern Med* 1993; 119 (7 Pt 2): 688-93.
41. Weigle DS. Contribution of decreased body mass to diminished thermic effect of exercise in reduced-obese men. *Int J Obesity* 1988; 12: 567-78.
42. Katz MS; Lowenthal DT. Influences of age and exercise on glucagon metabolism: implications for management of older diabetics. *South Med J* 1987; 5(Suppl): 70-3.
43. McConell G, McCoy M, Proietto J, Hargreaves M. Skeletal muscle GLUT-4 and glucose uptake during exercise in humans. *J Appl Physiol* 1994; 77(3): 1565-8.
44. Barnard RJ, Youngren JF. Regulation of glucose transport in skeletal muscle. *FASEB J* 1992; 6(14): 3238-44.
45. Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Exercise training in obese diabetic patients. Special considerations. *Sports Med* 1992; 14: 171-89.
46. Mori T, Arakawa K. Exercise therapy of atherosclerosis. *Nippon Rinsho* 1993; 51(8): 95-100.
47. Krotkiewski M. Role of muscle morphology in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. *Presse Med* 1994; 23(30): 1393-9.
48. Donnelly JE, Jakicic J, Gundersen S. Diet and body composition. Effect of very low calories diets and exercise. *Sports Med* 1991; 12:4. 237-49.
49. Ballor DL, Katch VL, Becque MD, Marks CR. Resistance weight training during caloric restriction enhances lean body weight maintenance. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 19-25.
50. Zuti WB, Goldin LA. Comparing diet and exercise as weight deduction tools. *Phys Sports Med* 1976; (4): 49-56.
51. Yarasheski KE, Jeffrey JZ, Dennis MB. Aging, exercise, and muscle protein synthesis. *American Journal Physiol* 1993; 265(28): E210-124.
52. Hagan RD, Upton SJ, Wong L, Whittam J. The effects of aerobic conditioning and/or caloric restriction in overweight men and women. *Medicine and science in sports and exercise* 1986; 18: 87-94.
53. Bosello O, Armellini F, Cigolini M, Micciolo R, Montresor S. Semistarvation and physical exercise in the treatment of obesity. In: Enzi et al., eds. *Seron symposium n° 28. Obesity: pathogenesis and treatment*. New York (NY): Academic Press 1981. p.207-13.
54. Hill JO, Sparling PB, Shields TW, Heller PA. Effects of exercise and food restriction on body composition and metabolic rate in obese women. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:(4), 622-30.
55. Goldberg AL, Etlinger DF, Goldspink DF, Jablecki A. Mechanism of work-induced hypertrophy. *Medicine Sci Sports* 1975; 7: 248-61.
56. Jette AM, Branch LG. The Framingham disability study. II Physical disability among the agini. *American Journal Public Health* 1981; 71: 1211-1216.
57. Luthi JM, Howald H, Claassen H, Rosler K, Vock P, Hoppeler H. Structural changes in skeletal muscle tissue with heavy resistance exercise. *International Journal Sports Medicine* 1981; 61: 627-39.
58. MacDougall JD. Morphological changes in human skeletal muscle following strength training and immobilization. In: N. L. Jones, N. McCartney, and A. J. McComas, eds. *Human Muscle Power*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1986. p.269-85.
59. Walberg JL. Aerobic exercise and resistance weight-training during weight reduction. Implications for obese persons and athletes. *Sport Medicine* 1989; 47: 343-56.
60. Katch FI, Drumm SS. Effects of different modes of strength training on body composition and anthropometry. *Clinic in Sports Medicine* 1986; 5: 413-59.
61. Bandino L.G. Validity of reported energy intake in obese and nonobese adolescents. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 421-5.
62. Schoeller DA. How accurate is self-reported dietary energy intake? *Nutr. Rev* 1990; 48: 373-9.
63. Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, Weisel H, Heshka S, Matthews DE, Heymsfield SB. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med* 1992; 327: 1893-8.
64. Whatley JE, Poehlman ET. Obesity and exercise. In: Blackburn GL, Kandres BS, eds. *Obesity: Pathophysiology and Treatment*. New York (NY): Chaoman & Hall; 1994. p.123-137.

Reposição Hídrica

Luciana Oquendo Pereira
Marcelo Luis Marquezi
Antonio Herbert Lancha Junior

INTRODUÇÃO

Grande atenção se tem dado às estratégias de reidratação em consequência da prática da atividade motora como forma de manter os fluidos corporais e melhorar o desempenho, retardando o processo de fadiga^{1,2,3,4}.

O estado normal de hidratação, ou euidratado, representa a quantidade de água do nosso organismo. Hiperidratação ou hipoidratação definem novas condições com respectivo aumento ou redução do conteúdo de água corporal. Desidratação se refere ao processo de perda hídrica, que pode ocorrer do estado hiperidratado para o estado euidratado, e a continuação desta perda até atingir o estado hipoidratado. A reidratação é o processo de aumento de água do estado hipoidratado até o euidratado, mas não deve ser usado para o aumento de água corporal do estado euidratado para hiperidratado (Fig. 5.1)⁵.

Antes de discorrer sobre qual o processo mais eficiente de reidratação, devemos compreender quais os mecanismos que levam ao estado hipoidratado, especificamente como consequência do exercício físico.

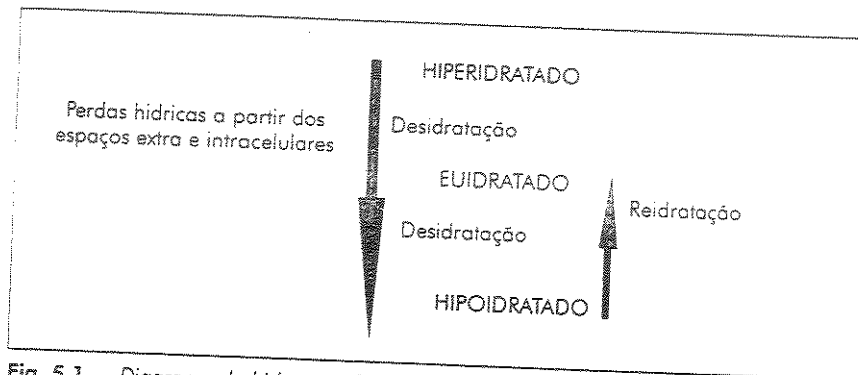


Fig. 5.1 — Diagrama de hidratação⁵.

ACLIMATAÇÃO E MECANISMOS DE TERMORREGULAÇÃO

Alterações no volume corporal podem ocorrer devido a hemorragias, vômitos, diarreias, uso de diuréticos, sudorese com ou sem exercício físico, entre outros fatores⁵.

Durante a contração muscular, cerca de 70% da energia produzida pelo organismo é dissipada na forma de calor, e apenas 30% desta energia é utilizada na contração muscular. No repouso, por exemplo, a taxa de produção de calor do corpo é baixa, cerca de 1kcal/min, mas em altas intensidades de exercício a produção de calor metabólico pode exceder 20kcal/min. Se esta energia não fosse dissipada, a temperatura corporal aumentaria 1°C a cada cinco minutos, levando a um superaquecimento do corpo e possível colapso⁶.

Para que isso não aconteça, nosso organismo possui mecanismos que facilitam a perda de calor durante a atividade física. Variações de temperatura da ordem de 0,1°C são suficientes para estimular as glândulas sudoríparas a aumentarem a produção de suor, com simultânea vasodilatação periférica.

A evaporação do suor contribui com a dissipação do calor metabólico gerado e ambiental absorvido⁷, sendo a principal via de perda de calor do corpo durante o exercício realizado em ambientes quentes. A taxa de suor entre indivíduos varia de acordo com as condições ambientais (temperatura, umidade relativa do ar, velocidade do vento), roupas (permeabilidade) e intensidade e duração da atividade física⁸.

A evaporação de 1ml de água da pele remove cerca de 0,6kcal. Durante o exercício físico de alta intensidade (80% $\text{VO}_2\text{máx}$), a produção de suor pelas glândulas sudoríparas pode chegar a 30ml/min, dissipando aproximadamente 20 kcal/min, caso ocorra total evaporação do suor⁶.

A termorregulação, a partir da evaporação do suor, torna-se mais eficiente quando a umidade relativa do ar é baixa. Nos ambientes úmidos, o suor na superfície da pele dificilmente é evaporado, favorecendo a elevação da temperatura corporal e, conseqüentemente, aumentando a perda de água (Fig. 5.2)⁸.

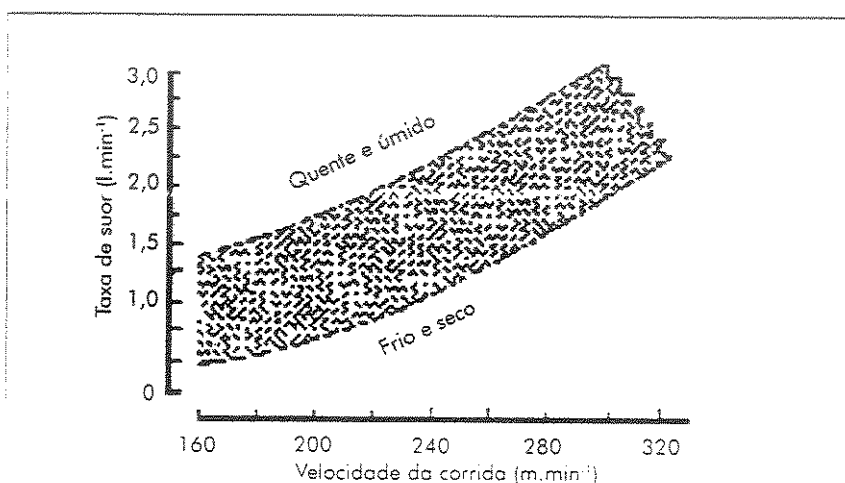


Fig. 5.2 — Taxa de suor de corredores por hora⁸.

Quando o suor permanece na superfície da pele torna-se excelente condutor de calor. Por ser composto basicamente de água, e em situações em que a temperatura corporal é inferior à do ambiente, existe fluxo de calor do meio para o indivíduo, aumentando a sua temperatura corporal. Este fato intensifica os estímulos para a produção de suor e, em última instância, aumenta a desidratação.

Alguns cuidados devem ser tomados quando o treinamento ocorre em locais com condições ambientais diferentes daquelas da competição. Indivíduos não aclimatados perdem grande quantidade de sódio

no suor, em ambientes quentes e úmidos, alterando o estímulo para a sede⁹ e prejudicando a reposição de líquidos, como será discutido posteriormente.

Kirb & Convertino¹⁰ relataram que a aclimação ao ambiente quente diminui a concentração de sódio no suor, apesar de aumentar em 12% a taxa de sudorese. Nos indivíduos não aclimatados, a perda de sódio é 59% maior em relação ao indivíduo aclimatado. Assim, nos indivíduos aclimatados, devido à menor perda de solutos plasmáticos no suor (suor mais hipotônico), ocorrerá redistribuição da água nos espaços intra e extracelulares, e estímulo para sede de forma mais eficaz. A aclimação melhora a relação entre sede e necessidade de ingerir água^{5,11}.

Armstrong e col.^{12,13} realizaram estudo no qual 13 indivíduos foram aclimatados durante oito dias em câmara climática, mantida a 41°C e 39% de umidade relativa do ar (Ura), de acordo com a Fig. 5.3. O treino era dividido em nove períodos de corrida a 68% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$ com duração de cinco, oito ou 10 minutos, intercalados por períodos de repouso, com duração de dois, cinco ou 10 minutos. Nos dias 1 e 8 os indivíduos andavam do primeiro ao quarto período e corriam do quinto ao nono. A água era consumida *ad libitum* (à vontade) durante todas as provas e os sujeitos foram instruídos a consumir grande quantidade de água quando estavam fora da câmara. Antes de qualquer exercício os indivíduos permaneciam 20 minutos em repouso dentro da câmara.

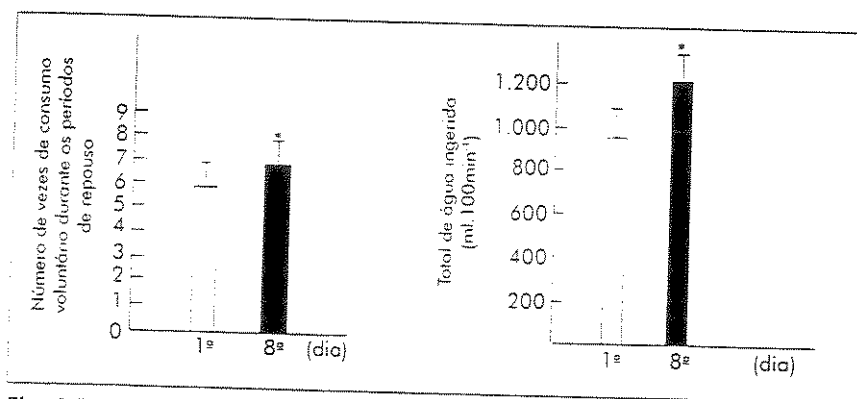


Fig. 5.3 — Efeito da adaptação no exercício intermitente (100 minutos) em ambiente quente no total de água ingerida (ml/100min) e no número de vezes de consumo voluntário (* = $P < 0,01$)^{12,13}.

A média de volume consumido aumentou de 960ml para 1.215ml, quando comparado o primeiro com o oitavo dia de adaptação, assim como a média de bebida que os indivíduos espontaneamente ingeriam para a prova durante os intervalos.

Acredita-se que o indivíduo aclimatado mantenha o volume plasmático¹⁰ ou tenha menor redução^{14,15}, em consequência da aclimação. Contudo, Armstrong e col.¹³ demonstraram expansão de 5% no volume plasmático durante a aclimação.

Sawka e col.¹⁴ realizaram estudo com o objetivo de avaliar o efeito da aclimação em ambiente quente nas respostas fisiológicas no exercício durante a hipoidratação.

Os sujeitos completavam dois testes em ambiente quente e úmido (35°C e 79% de Ura), quente e seco (49°C e 20% de Ura) e ambiente confortável (20°C e 40% de Ura). Os testes eram realizados com os sujeitos euidratados e hipoidratados. Os seis testes foram realizados antes e após a aclimação. Cada teste era composto de 140 minutos, em quatro repetições de 25 minutos de exercício com 10 minutos de repouso. Durante o exercício, os indivíduos caminhavam em esteira a 1,34 m/s. Durante o repouso eram reidratados com água para manter o peso corporal. Para atingir o estado de hipoidratação, os indivíduos eram submetidos à desidratação voluntária mais exercício leve em ambiente quente (38°C e 20% de Ura), até atingir o grau de desidratação proposto — redução de 5% do peso corporal total.

A aclimação ocorreu durante 10 dias consecutivos. Os sujeitos caminhavam em esteira a 1,34m/s por duas horas — 50 minutos de exercício e 10 minutos de repouso. Durante este período, as condições ambientais quente/úmido e quente/seco foram alternadas. O consumo de água *ad libitum* era estimulado durante as sessões de aclimação.

Os autores encontraram que a hipoidratação causa elevados valores de frequência cardíaca quando comparado com a euidratação nos testes que precederam o período de aclimação nas três condições ambientais. Nos testes realizados após a aclimação, quando os indivíduos estavam hipoidratados, a frequência cardíaca atingiu valores maiores em comparação aos indivíduos euidratados, somente para o ambiente quente e seco.

De fato, a aclimação reduziu os valores de frequência cardíaca durante a atividade no estado hipoidratado nas três condições ambientais (Tabela 5.1). Os autores acreditam que a redução foi consequência da expansão do volume plasmático após a aclimação, de acordo com outros estudos¹⁶.

Tabela 5.1 Alterações da Frequência Cardíaca (Batimentos x Minuto ⁻¹) no Estado Hipoidratado nos Três Ambientes Pré- e Pós-aclimação ¹⁴		
	Pré-	Pós-
Ambiente confortável	108	95
Ambiente quente-úmido	138	117
Ambiente quente-seco	145	124

Assim, a adaptação ao ambiente, onde a atividade será praticada se torna importante não apenas para melhorar o desempenho, mas para preservar a saúde do indivíduo. Para que esta adaptação ocorra é necessário que o indivíduo se desloque para o local da competição cerca de três semanas antes de seu início. Muitas vezes, devido ao calendário de competições ou condições financeiras, este tempo torna-se inviável. Conclui-se que é necessário utilizar algumas estratégias para que esta adaptação ao ambiente úmido possa ser feita no ambiente quente e seco. O monitoramento da variação de peso pré-pós-esforço e o hematócrito são fundamentais para garantir a integridade do indivíduo.

MECANISMO DE SEDE

É bem conhecido que o exercício físico e a exposição ao calor induzem a hipoidratação aumentando a pressão osmótica do plasma¹⁷. O suor é uma solução hipotônica quando comparado ao plasma^{10,18}. Porém, o plasma se torna um meio hiperosmótico quando ocorre hipoidratação derivada da sudorese^{15,18,19}. A osmolalidade do plasma

pode aumentar, no repouso, de 283mosmol/kg, no estado euidratado, para valores superiores a 300mosmol/kg, no estado hipoidratado²⁰ (Fig. 5.4). O sódio, o potássio e seu principal ânion, o cloreto, são os principais responsáveis por elevar a osmolalidade plasmática durante a hipoidratação^{21,22}. Nose e col.²³ enfatizaram que a hiperosmolalidade plasmática mobiliza fluido do espaço intracelular para o extracelular, a fim de manter o volume plasmático estável no estado hipoidratado.

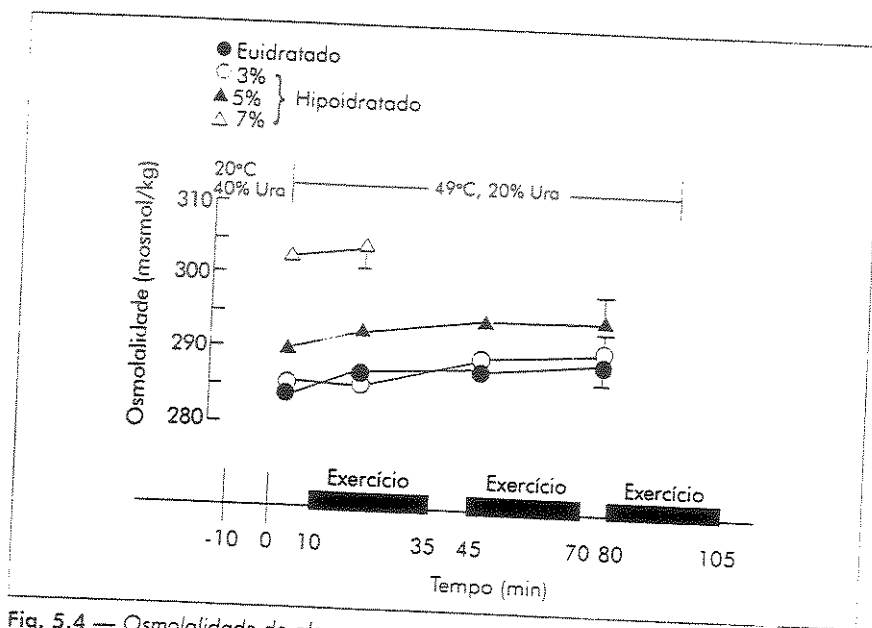


Fig. 5.4 — Osmolalidade do plasma no repouso e no exercício nos estados euidratado e hipoidratado²⁰.

A hiperosmolalidade do volume extracelular estimula osmorreceptores, enquanto que a redução do volume plasmático estimula barorreceptores. Ambos estimulam a sede e a ingestão de líquidos²⁴.

Muitas células corporais respondem a estímulos osmóticos do volume extracelular. Porém, alguns osmorreceptores denominados "Verney's", localizados na região hipotalâmica, têm a função específica de transformar a alteração da osmolalidade em estímulo neural e hormonal que podem estar envolvidos com a secreção de *vasopressina* e a ingestão de líquidos²⁴.

Existem muitas evidências da existência de osmorreceptores periféricos, extracerebrais, nos tratos orofaríngeo e gastrointestinal e sistema entero-hepático. Estes receptores, quando estimulados, influenciam a ingestão de líquidos²⁵. Além disso, ocorre aumento na secreção de vasopressina²⁶, favorecendo a atividade renal²⁷, e influenciando a excreção de sódio e água na urina²⁸. O estímulo osmótico do sistema porta-hepático para o hipotálamo parece ser mediado pelo cálcio via neurotransmissores colinérgicos localizados no nervo vago²⁹.

Sabe-se que o estímulo dos receptores do trato orofaríngeo não é suficiente para controlar a ingestão de água e sua absorção. No entanto, os osmorreceptores localizados no estômago e no duodeno geralmente atuam controlando o esvaziamento do conteúdo intestinal e sua velocidade. Isso acontece via estimulação de mecanorreceptores localizados no estômago e no intestino delgado, que atuam nas contrações da musculatura lisa²⁴.

A estimulação via osmorreceptores constitui-se em potente estímulo para a ingestão de líquidos. Contudo, algumas condições de hipovolemia podem estimular e modificar a ingestão de líquidos, independentemente da ação dos osmorreceptores. A diminuição da perfusão renal, a hiponatremia e a hipoidratação estimulam, através de neurônios β -adrenérgicos, a secreção renal de enzima proteolítica *renina*. Na circulação, esta enzima se liga ao angiotensinogênio alfa-2 globulina, formando a *angiotensina I*. Atravessando o epitélio pulmonar, a angiotensina I (decapeptídeo) sofre a ação da *Enzima Conversora de Angiotensina* (ECA), se transformando em *angiotensina II* (octopeptídeo). Esta forma mais ativa da angiotensina é responsável por diversas alterações fisiológicas, como aumento do apetite e da absorção intestinal de sódio, retenção renal de sódio nos túbulos proximais e consequente retenção de água, redistribuição do fluxo sanguíneo através de vasoconstrição, aumento da secreção de vasopressina (hormônio antidiurético) e estímulo da sede⁵.

O aumento da concentração de sódio, pela perda de água durante a atividade, e a descarga adrenérgica que ocorre em situação de estresse, inclusive no exercício físico, também estimulam a sede através dos osmorreceptores. Durante a atividade física, o aumento na concentração de sódio do organismo ocorre quando a perda hídrica é próxima de 2% do peso corporal (um indivíduo de 70kg perderia aproximadamente 1,4kg de peso pela sudorese). Os autores consideram este um estímulo tardio, pois a capacidade de esvaziamento gás-

trico de uma pessoa é de 800ml água/h. sendo necessária assim mais de uma hora para repor o volume perdido. Nas atividades de longa duração, como triatlo, maratona e ultramaratona, a hidratação pode ser prejudicada, influenciando diretamente no desempenho do indivíduo. Dessa forma, a hidratação deve ser iniciada antes do estímulo da sede, pois este é insuficiente e tardio para a manutenção do estado euidratado.

Yamata e col.³⁰ realizaram estudo com ratos desidratados em 6% e 8% do peso corporal, com disponibilidade de água e solução salina com 1,8% de NaCl. Nas primeiras duas horas, o consumo de água foi superior ao de salina, mas após este período o consumo de salina se manteve superior. A média do consumo de sal ingerido, que era de 55mmol nas primeiras duas horas, aumentou para 125mmol. Esta alteração sugere que a seleção do fluido foi uma resposta regulada, em que a mudança na ingestão de sal ocorreu quando 90% do sódio havia sido perdido e 60% da perda líquida havia sido recuperada. Contudo, o apetite pelo sal foi alterado em ratos desidratados em 6% e 8% do peso corporal, mas não em ratos desidratados a 3%³¹, sugerindo que o limiar de regulação da ingestão de sal se encontra entre 3% e 6% da perda do peso corporal²⁴. Alguns autores especulam que esta maior ingestão de água no estágio inicial da desidratação tem como função diminuir a concentração plasmática de sódio, causando uma hemodiluição¹⁸.

PERDA HÍDRICA

O total de água do nosso corpo soma 50% a 70% do peso corporal e é dividido entre os espaços intracelular e extracelular, em 45% e 20% do peso corporal, respectivamente⁵. O volume intracelular tem como função manter a integridade e funcionalidade das células, enquanto que o volume extracelular promove manutenção das condições necessárias para a constante funcionalidade destas. O volume extracelular é subdividido em volume intersticial (15% do peso corporal) e volume plasmático (5% do peso corporal). A água se move entre os compartimentos em resposta às alterações na pressão hidrostática e osmótica. Tanto o exercício físico quanto a exposição ao calor influenciam a circulação e a osmolalidade do fluido corporal, acarretando redistribuição da água entre os compartimentos, modificando a sede e a ingestão de líquidos²⁴.

A água perdida no suor pode ser proveniente tanto do volume extracelular como do volume intracelular. Existe variação da porcentagem de líquido que é deslocada destes compartimentos de acordo com a intensidade do exercício, o grau de desidratação e a quantidade de líquido que é repostada¹⁸.

Morimoto e col.³² realizaram estudo para avaliar a redução do líquido corporal e a distribuição nos compartimentos em oito homens após duas horas de exercício no calor e após três horas de recuperação, com ou sem reposição de líquidos. Os sujeitos perderam 27ml/kg de peso corporal e 23% a 26% desta perda foi proveniente do plasma (Fig. 5.5). Ocorreu redução do peso corporal durante as três horas de recuperação devido ao suor residual e à "produção" de urina. Com o período de recuperação, no qual não foi ingerido nenhum líquido, ocorreu redução do volume plasmático perdido para 8% (2,7 ml/kg), enquanto a perda do volume intracelular aumentou de 20% para 44% (6,1ml/kg para 14,8ml/kg), indicando a mobilização deste volume para o interstício e para o plasma (Fig. 5.6). A reidratação com água provocou recuperação no volume intracelular de 15% para 13%, enquanto a reidratação com salina provocou alteração de 10% para 8% do mesmo volume. Por sua vez, a recuperação do volume intersticial foi semelhante entre as duas soluções (água e salina). A recuperação do volume plasmático ocorreu de acordo com o grau de reidratação, isto é, quanto maior a reidratação maior a recuperação do volume plasmático.

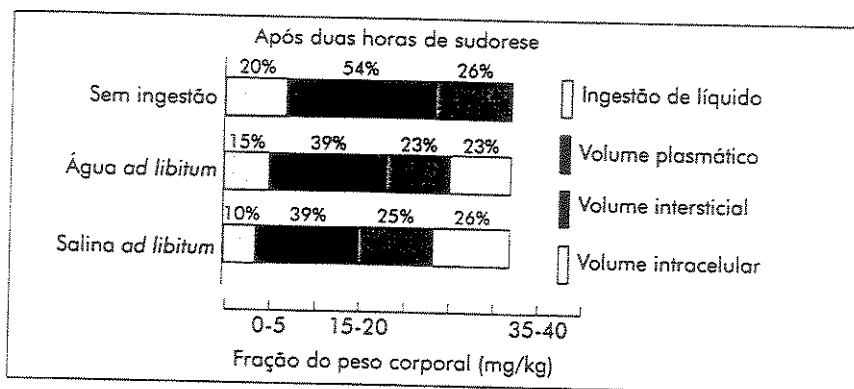


Fig. 5.5 — Redução de peso corporal devido à sudorese com redução do fluido nos compartimentos e o volume de fluido repostado. Valores obtidos após duas horas de desidratação através do estresse do exercício no calor. (Adaptado de Morimoto e col.³² por Gisolfi & Lamb⁴¹).

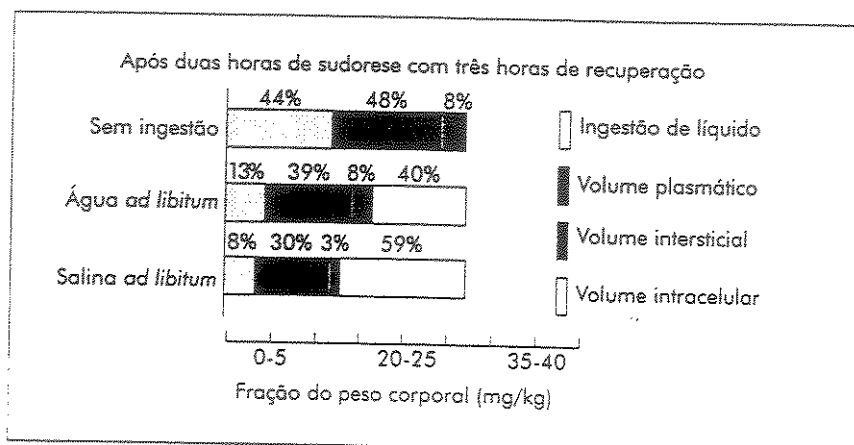


Fig. 5.6 — Distribuição do fluido corporal após duas horas de desidratação e três horas de recuperação: sem ingestão de líquido, ingestão de água ou salina ad libitum. (Adaptado de Morimoto e col.³² por Gisolfi & Lamb⁴¹).

Costill e col.³³ observaram que perdas hídricas ao redor de 2%, provocadas pela sudorese, alteram o volume do espaço intersticial (Fig. 5.7). Tem sido demonstrado que a partir deste ponto ocorre prejuízo do desempenho³⁴. Caso a desidratação atinja 4%, passa a ocorrer alteração de volume do espaço intracelular. Neste ponto, há aguda redução do desempenho, já que as vias de fornecimento de energia para atividades prolongadas, onde a probabilidade desta desidratação ocorrer é maior, são dependentes da hidrólise de substratos, ou seja, diretamente dependentes da água intracelular. Com o aumento da desidratação ao redor de 7%, a maior quantidade de água perdida será do plasma, prejudicando o volume corporal e, conseqüentemente, o volume sistólico (VS). Para evitar alterações no débito cardíaco (DC) e redução da pressão arterial (PA), o organismo promove aumento da frequência cardíaca (FC) ($DC = VS \times FC$). Quando esta taquicardia não for mais suficiente para manter o débito cardíaco haverá a liberação progressiva de hormônios antidiuréticos, *vasopressina*³⁵ e *angiotensina*³⁶⁻³⁸, promovendo vasoconstrição periférica a fim de aumentar a resistência periférica (PRT) e manter a pressão arterial estável ($PA = DC \times PRT$). Essa vasoconstrição dificultará a sudorese e, conseqüentemente, a termorregulação do indivíduo. Logo, quanto mais hipoidratado estiver o indivíduo, menor a eficiência dos mecanismos de termorregulação. É importante ressaltar que a secreção desses hormônios também é modulada pela intensidade do exercício, ou seja, maior intensidade é igual a maior secreção^{39,40}.

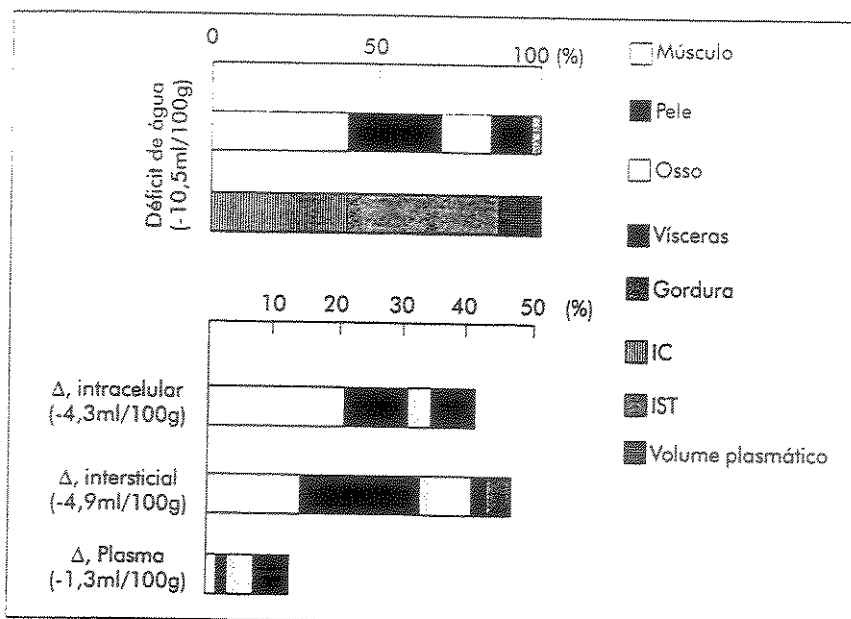


Fig. 5.8 — Distribuição da perda de água corporal entre os espaços (IC - intracelular, IST - intersticial) e diferentes órgãos. (Modificado de Nose e col.⁴² por Gisolf e col., 1994.)

REIDRATAÇÃO

A reidratação vai depender do tipo e da intensidade da atividade e do quanto foi perdido de água pelo indivíduo.

Quando a desidratação atinge até 2% do peso corporal, apenas água é suficiente para repor o volume perdido, já que até este valor a perda de eletrólitos é muito pequena e não precisa ser repostas⁴³. Quando a desidratação supera este valor, há necessidade de se repor junto com a água os eletrólitos perdidos. Se neste caso apenas a água for ingerida, o indivíduo poderá sofrer hiponatremia, isto é, haverá uma quantidade de água superior à necessária, diluindo os eletrólitos presentes dentro da célula. Este fato resultará em *swelling* (inchaço) das células (Fig. 5.9). A hiponatremia faz com que a célula diminua a capacidade seletiva da membrana, deixando entrar substâncias que deveriam ficar somente no meio intersticial, como o cloreto, e dificultando a saída de produtos resultantes das vias metabólicas de produção de energia, como lactato e piruvato^{44,45}.

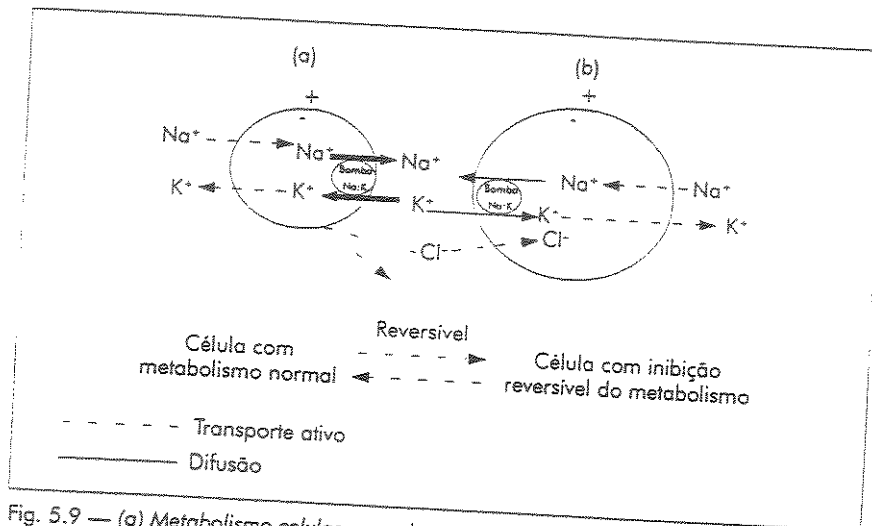


Fig. 5.9 — (a) Metabolismo celular normal com difusão de sódio para o exterior da célula e de potássio para o interior. A elevada quantidade de sódio exportada da célula causa uma captação de potássio suficiente para manter alta a sua quantidade intracelular e baixa a quantidade intracelular de sódio em um estado de equilíbrio. A membrana previne a entrada de cloreto. (b) A célula encontra-se inchada, o que inibe ou interrompe o funcionamento da bomba sódio-potássio, assim o sódio que entra na célula por difusão não consegue ser exportado e o potássio perdido pela célula não pode ser repostado. A membrana da célula diminui o seu potencial, o que permite a entrada do cloreto na célula. O acúmulo de sódio no interior da célula resulta em um aumento da entrada de água, o que provoca um aumento do inchaço da célula⁴⁴.

A hidratação poderá ser feita a partir de soluções isotônicas que contêm, além da água, glicose, sódio e eletrólitos. A capacidade biológica da ingestão oral de fluidos é determinada pelo esvaziamento gástrico, absorção intestinal, palatabilidade e subsequente retenção do líquido⁴⁵.

O esvaziamento gástrico e a absorção intestinal constituem a primeira barreira contra a disponibilidade dos fluidos ingeridos. Ambos os processos dependem da composição, do volume, da temperatura, da concentração de sódio, do pH e da intensidade do exercício.

ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

A passagem da solução do estômago para o lúmen intestinal é denominada de esvaziamento gástrico. Este esvaziamento pode ser acelerado ou retardado, de acordo com algumas características da

solução, como temperatura, concentração de carboidrato⁴⁷, osmolalidade (Fig. 5.10) (Gisolffi & Lamb, 1994; Mitchell e col.⁴⁸; Neuffer e col.⁴⁹).

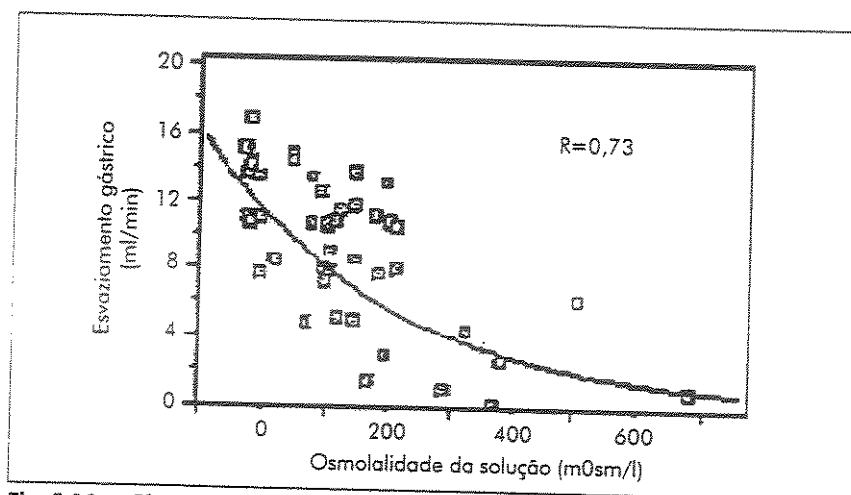


Fig. 5.10 — Efeito da osmolalidade da solução ingerida na taxa de esvaziamento gástrico. (Modificado por Gisolffi & Lamb⁴¹ de Mitchell e col.⁴⁸, Neuffer e col.⁴⁹.)

Neuffer e col.⁴⁹ estudaram o efeito de soluções com diferentes concentrações e da atividade moderada (corrida a 50% VO_2 máx) no esvaziamento gástrico, em 25 corredores. Os indivíduos ingeriam 400ml de diferentes soluções a 4°C, em repouso e durante corrida em esteira. As soluções eram água (A); 5% maltodextrina (M5); 3% maltodextrina + 2% glicose (MG5); 4,5% maltodextrina + 2,6% frutose (MF7-1); 5,5% maltodextrina + 2% glicose (MG7-5); 5,5% maltodextrina + 2% frutose (MF7-5). Após ingerir a solução, o indivíduo permanecia sentado durante 20 minutos, para aspiração do volume residual do estômago. Imediatamente após a aspiração gástrica, a mesma solução era ingerida na mesma quantidade e os indivíduos corriam em esteira durante 15 minutos, a 60%-70% do VO_2 máx. Após cinco minutos de repouso, realizava-se nova aspiração. Os autores concluíram que, ao contrário de outros estudos, houve uma significativa melhora no esvaziamento gástrico da água e das soluções MG5 e MF7-1, para a ingestão seguida de 15 minutos de corrida em comparação com a ingestão seguida de 20 minutos de repouso. Segundo os autores, esta melhora

estava intimamente relacionada ao controle hormonal induzido pelo exercício.

No estudo de Mitchell e col.⁴⁸, o objetivo era determinar se uma solução, contendo polímero de carboidrato entre 5% e 7,5%, poderia ser esvaziada do estômago rápido o suficiente para manter o fluido corporal e, ao mesmo tempo, fornecer carboidrato exógeno a fim de melhorar o desempenho durante o ciclismo prolongado intermitente.

Foram selecionados oito sujeitos treinados que realizaram teste de VO_2 máx antes de iniciar o experimento. Três soluções diferentes e água foram testadas (Tabela 5.2).

	% Car- boidrato	Malto- dextrina	Glicose	Frutose	Sacarose	Gramas de car- boidrato.h ⁻¹
Carboidrato-C5	5,0	2,70	2,30	0	0	33,5
Carboidrato-C6	6,0	2,14	0	1,88	1,95	39,4
Carboidrato-C7-5	7,5	5,50	0	2,00	0	50,1
Água	0	0	0	0	0	0

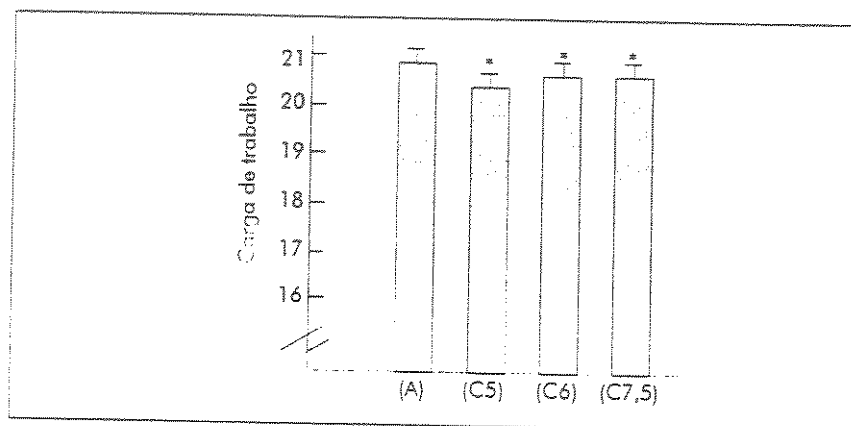
Cada sujeito testou as quatro soluções, com uma semana de intervalo entre os testes. A avaliação consistia em oito períodos de 12 minutos pedalando, com três minutos de intervalo entre cada período. Nos primeiros sete períodos, o exercício era realizado a 70% do VO_2 máx controlado eletronicamente. Nos últimos 12 minutos a intensidade era máxima e controlada pelos próprios indivíduos. As condições ambientais eram de 22°C e 50% de Ura. As soluções foram consumidas antes do início da atividade e a cada 12 minutos, na quantidade de 8,5ml/kg/h. Um minuto após encerrado o teste era realizada aspiração do volume gástrico durante dois minutos.

Os autores encontraram esvaziamento gástrico menos significativo para a solução com 5% de carboidrato em comparação com a água (Fig. 5.11). Não houve porém diferença significativa na velocidade de esvaziamento entre água, C6 e C7-5. Os dados de esvaziamento gástri-



A Fig. 5.12 demonstra o resultado de desempenho quantificado de acordo com o total de carga obtido nos últimos 12 minutos. Quando ingeridos C5, C6 e C7-5, houve aumento significativo no desempenho, quando comparados com a água; porém não existiu diferença entre o consumo das várias concentrações de carboidrato. A concentração de glicose plasmática foi mais elevada nos grupos C6 e C7-5, o que segundo os autores poderia justificar a melhora do desempenho. A Razão de Troca Respiratória (RER) foi significativamente maior no grupo C7-5, quando comparados com a água.

[illegible]



Owen e col.⁵⁰ selecionaram seis indivíduos treinados que realizaram quatro testes compostos de duas horas de corrida a 65% VO₂máx. Os testes foram realizados em câmara climática, sendo que três deles ocorreram com temperatura de 35°C e Ura variando entre 30% e 50%. Durante os testes, uma das seguintes soluções foi ingerida: 10% de polímero de glicose (PG — *Polycose*), 10% de glicose (G), ou água (A). O quarto teste ocorreu com uma temperatura de 25°C e ingestão de água.

A cada 20 minutos foram ingeridos 200ml a 5°C, totalizando 1.000ml. Ao final do teste, realizou-se aspiração dos resíduos gástricos.

A taxa de esvaziamento gástrico foi similar para as soluções a 10% PG e 10%G, sugerindo que o conteúdo calórico predomina sobre a osmolalidade no controle do esvaziamento gástrico. Não houve diferença significativa no volume gástrico residual, na fração de esvaziamento, no percentual de variação do volume plasmático e, consequentemente, na termorregulação entre as três soluções. Os autores concluíram que o estresse ambiental nas corridas possa ter sido suficientemente grande para ocultar a potencial diferença no esvaziamento gástrico destas soluções.

Geralmente, quanto maior a concentração de carboidrato na solução, mais lenta será sua absorção quando comparada com água ou salina. A Fig. 5.13 mostra que a taxa de esvaziamento gástrico está inversamente

relacionada com a concentração de glicose da solução. Contudo, Costill & Saltin⁴⁶ não encontraram diferença significativa na taxa de esvaziamento gástrico entre água e solução a 2,5% de glicose ($139\mu\text{mM}$). Foram administrados aos sujeitos 400ml de cinco soluções diferentes: água e soluções com 2,5% ($139\mu\text{mM}$), 5% ($278\mu\text{mM}$), 10% ($556\mu\text{mM}$) e 16% ($834\mu\text{mM}$) de glicose. A quantidade de glicose encontrada no duodeno após 15 minutos da ingestão das soluções foi a mesma para todas as concentrações de glicose, mostrando que o total calórico esvaziado pelo estômago foi similar ($2,13\text{kcal/min}$).

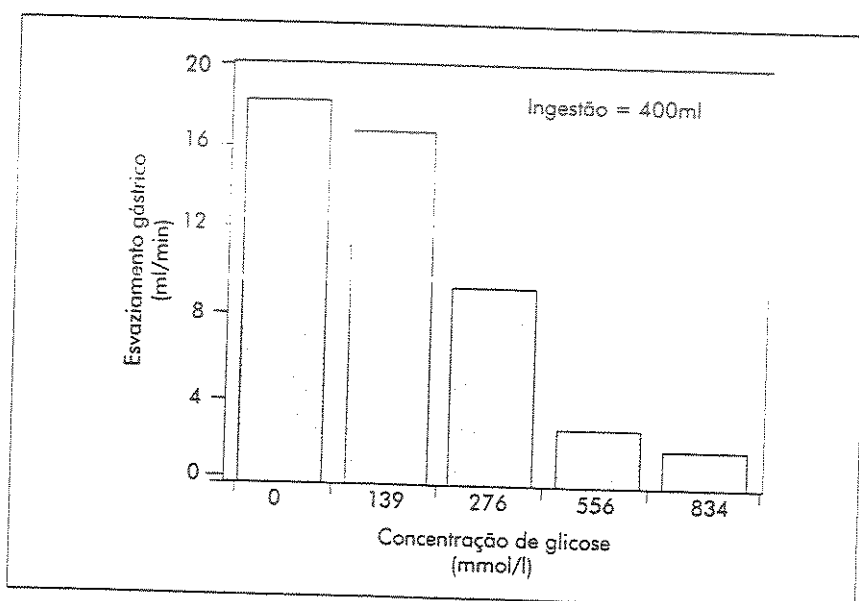


Fig. 5.13 — Relação entre a concentração de glicose das soluções (400ml) e a taxa de esvaziamento gástrico (ml/min). (Modificado de Costill & Saltin⁴⁶ por Gisolf & Lamb⁴¹.)

Este aspecto é muito importante, devido ao fato de soluções com esvaziamento muito lento promoverem náuseas, vômitos e dores de cabeça, se ingeridas durante a atividade⁵¹.

Os efeitos da temperatura sobre o esvaziamento gástrico são muito discutidos na revisão de Maughan & Noakes⁶. Os autores concluíram que bebidas entre 4°C e 58°C não apresentam diferenças de velocidade de esvaziamento. Alguns autores sugerem que a quantidade de solução ingerida pode ser alterada pela sua temperatura. A Fig. 5.14 mostra re-

Fig. 5.14 — Efeito do repouso x exercício no total de água ingerida durante 30 minutos de repouso e períodos de exercício. (Modificado de Armstrong e col.⁵², Szlyk & Sils⁵³ por Gisolfi & Lamb⁴¹)

Neufer e col.⁵⁴ relataram que a hipoidratação reduz a taxa de esvaziamento gástrico durante o exercício moderado no calor. Foi demonstrado que a redução neste esvaziamento pode atingir 20% a 25% quando a hipoidratação é próxima de 5% do peso corporal.

ABSORÇÃO INTESINAL

A absorção do conteúdo presente no lúmen intestinal pelas células que constituem a parede do intestino é denominada absorção intestinal.

A absorção da água ocorre por diferença de osmolalidade entre as células da parede do intestino e o interior do lúmen. Quando é adicionada na solução glicose + sódio, a absorção de água é acelerada. Isto porque o transporte de glicose para as células é dependente de sódio⁵⁵. A entrada de glicose nas células favorece a absorção de sódio, aumentando ainda mais a osmolalidade e o volume de água absorvido⁴, favorecendo a reidratação. Um exemplo simples é o soro glicofisiológico, utilizado em quadros de desidratação, composto por água, cloreto de sódio a 0,9% e glicose a 5%.

Além de aumentar a captação da água, a glicose também tem outras funções, como a de fornecer substrato energético para a atividade e dar mais sabor à solução, estimulando a ingestão de maiores quantidades de líquidos.

Genericamente, a solução ideal deve conter por volta de 5% a 10% de carboidrato e a relação carboidrato/sódio deve ser por volta de 12:1. Os carboidratos devem possuir baixo índice glicêmico, baixa osmolalidade e minimizar a secreção de insulina (Mahan & Escott-Stump, 1996).

PALATABILIDADE E VOLUME

Diversos estudos⁵⁶ mostram que o consumo de água *ad libitum* resulta em incompleta reposição de água ou "desidratação voluntária" durante o exercício e/ou a exposição ao ambiente quente. Esta desidratação não é incomum e pode variar de 2% a 8% do peso corporal do indivíduo. Durante o estresse, causado pelo exercício em ambiente quente, apesar de alta quantidade de água disponível para

reidratação, diversos autores demonstram a ocorrência da hipoidratação^{12,52,57-60}.

Bebidas geladas⁵² e com algum sabor^{52,56} aumentam a ingestão de líquidos devido à palatabilidade, e podem ajudar a prevenir a desidratação voluntária.

Carter & Gisolfi⁶¹ realizaram estudo para verificar se a ingestão de carboidrato e eletrólitos (C+E-4,85% polímero de glicose; 2,65% frutose; 9,2mM Na⁺; 5mM K⁺; 2,1mM Ca²⁺; 2,1mM Mg²⁺; 9,6mM Cl⁻; 250mOsm/l) *ad libitum* durante e após o exercício em ambiente quente (31,5°C e 22,3% Ura) minimizam os distúrbios associados à desidratação, quando comparada com água destilada (A).

Os sujeitos pedalarão durante três horas a 60% VO₂máx e, em seguida, foram mantidos sentados por três horas com ingestão *ad libitum*. Cada indivíduo realizou o teste duas vezes, ingerindo a solução e água. Durante o exercício, a ingestão de água foi maior que a ingestão da solução, com tendência a aumentar a temperatura corporal nos 180 minutos nas duas situações. O volume plasmático e os níveis de glicose foram maiores para a solução, não havendo diferença significativa na frequência cardíaca ou na taxa de sudorese.

Em contraste com estes resultados, Hubbard e col.⁵⁸ mostraram que quando os indivíduos andavam 14,5km em ambientes quentes consumiam mais solução (6% sacarose, ácido cítrico e ácido ascórbico) que água. Esta diferença pode ser consequência da intensidade do exercício. No estudo de Hubbard e col.⁵⁸, os sujeitos andavam 30 minutos e permaneciam em repouso por mais 30 minutos durante seis horas. A ingestão de líquido ocorria nos dois momentos e, apesar da taxa de sudorese ter sido menor no repouso, cerca de 45% da ingestão total de líquido ocorrera neste período.

No experimento de Carter & Gisolfi⁶¹, a reposição de líquido durante o período de recuperação ocorreu com mais eficiência quando ingerida solução com 7% de carboidrato mais eletrólitos. Neste período, a ingestão da solução foi significativamente maior que a de água, porém não foi determinado pelo estudo se esta diferença foi decorrente da palatabilidade da solução, do conteúdo de carboidrato ou da osmolalidade da mesma. Com a ingestão da solução, a concentração de potássio foi maior durante o exercício e diminuiu durante a recuperação, refletindo as mudanças opostas ocorridas no volume plasmático. A osmolalidade plasmática e a concentração de sódio ten-

deram a aumentar durante o exercício. Com a ingestão de água, a osmolalidade plasmática e a concentração de potássio aumentaram durante a primeira hora de exercício e foram reduzindo progressivamente. Ao final do exercício, a osmolalidade plasmática e a concentração de sódio foram significativamente menores em relação à solução. O aumento observado na primeira hora de atividade reflete a diminuição do volume plasmático. Contudo, a reposição realizada com água provoca progressiva diluição plasmática, diminuindo a osmolalidade e a concentração de sódio.

Os autores concluem que a ingestão de solução com 7% de carboidrato previne a hemoconcentração secundária que ocorre tipicamente no início da redução do volume plasmático, devido à maior osmolalidade da solução, provocando a retenção do líquido ingerido no compartimento intravascular. Assim, o volume plasmático foi mantido em níveis elevados quando comparado com a ingestão de água. No entanto, após três horas de reposição com a solução a 7%, o peso corporal dos indivíduos se manteve reduzido 1,32%. A ingestão de solução a 7% *ad libitum* durante três horas de recuperação após o exercício prolongado (3 horas a 60% $\text{VO}_{2\text{máx}}$) é insuficiente para a completa reidratação.

O Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM⁶²) sugere que sejam consumidos por volta de 100ml a 200ml de água a cada 2km-3km, como forma de evitar a desidratação. Noakes e col.⁶³ demonstraram que a ingestão de 0,5 l/h de líquido foi suficiente para evitar a desidratação durante a ultramaratona em baixa intensidade, em clima ameno. Contudo, alguns outros estudos indicam que esta quantidade pode ser insuficiente para a manutenção da hidratação em atividades com alta intensidade, como, por exemplo, o triatlo. No estudo de Millard-Stafford e col.⁵¹, apesar da reposição de 0,74l/h, o nível de desidratação chegou a 4% do peso corporal, com perda de 11% do volume plasmático. Isto demonstra a necessidade da ingestão de líquidos para triatletas durante as competições em ambientes quentes. Desidratação semelhante foi encontrada por Owen e col.⁵⁰ durante duas horas de corrida no calor, quando os sujeitos ingeriram 0,6 l/h. Já no estudo de Ryan e col.⁶⁴, em que os sujeitos ingeriram 1,05l/h durante prova de ciclismo, a desidratação encontrada foi bem menor, atingindo cerca de 1,6% do peso corporal e 2,6 % do volume plasmático.

ALTERAÇÃO DO DESEMPENHO

A capacidade de sustentar o exercício prolongado é limitada por vários fatores, entre eles a disponibilidade de carboidratos⁶⁵ e a desidratação induzida pelo exercício^{34,66}.

A ingestão de carboidratos com eletrólitos pode atenuar os sintomas da fadiga^{2,65}.

Sabe-se que a hipoidratação prejudica o desempenho em vários aspectos. Durante a atividade física, ocorre reflexo para vasodilatação venosa periférica e direcionamento do fluxo sanguíneo para a musculatura exercitada. No indivíduo hipoidratado ocorre diminuição da perfusão sanguínea, do retorno venoso⁶⁶ e aumento da temperatura corporal^{54,67}, comprometendo o desempenho em atividades prolongadas²⁰.

A elevação da temperatura corporal, associada à hipoidratação, reduz a sudorese (Fig. 5.15). Os mecanismos responsáveis por esta redução durante a hipoidratação não estão claramente definidos, mas acredita-se que tanto a hiperosmolalidade¹⁹ como a hipovolemia^{20,68} atuam neste processo.

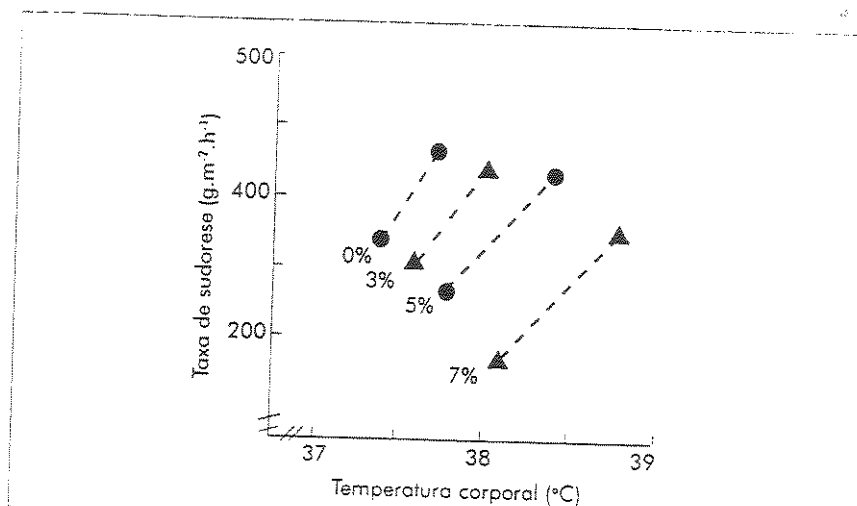


Fig. 5.15 — Taxa de sudorese relacionada com a temperatura corporal ao final do exercício no estado euidratado (0%), hipoidratado a (3%) (5%) e (7%) do peso corporal²⁰.

Muitos estudos são conduzidos com a finalidade de detectar ao mesmo tempo a influência da ingestão de carboidrato e da ingestão de água sobre o desempenho.

Below e col.⁶⁸ realizaram estudo no qual os indivíduos pedalaram durante 50 minutos, com carga correspondente a 5% acima do limiar de lactato (cerca de 80% do $\text{VO}_2\text{máx}$) a 31°C e 54% de Ura. Após os 50 minutos, os indivíduos realizaram teste de desempenho, que consistiu em pedalar 10 minutos, 10% acima do limiar de lactato. Os indivíduos ingeriram uma das quatro soluções descritas na Tabela 5.3.

Tabela 5.3			
	Água	Carboidrato	Eletrólitos
Fluido + Carboidrato (F+C)	1.330ml	6% (Gatorade) (79 gramas)	619mg de sódio e 141mg de potássio
Fluido (F)	1.330ml		619mg de sódio e 141mg de potássio
Carboidrato (C)	200ml	40% maltodextrina (79 gramas)	619mg de sódio e 141mg de potássio
Placebo (P) em cápsulas	200ml		619mg de sódio e 141mg de potássio

O objetivo do estudo era analisar os efeitos da reposição hídrica e do consumo de carboidrato, além da potencial interação entre eles. A reposição hídrica foi estudada em dois níveis: 1) ingestão de grande volume (1.330ml), correspondente a 79% da perda hídrica dos indivíduos; e 2) ingestão de pequeno volume (200ml), correspondente a 13% da perda hídrica dos indivíduos.

A influência do carboidrato também foi analisada de duas maneiras: 1) ingestão de 79g de carboidrato; e 2) não ingestão de carboidrato.

As soluções foram consumidas durante o repouso e aos 15, 25 e 34 minutos do início da atividade. Nos dois primeiros períodos, o volume ingerido foi de 20% do total da solução, e o restante (60%) no último. As cápsulas de placebo foram consumidas nos mesmos períodos. Below e col.⁶⁹ concluíram que a reposição hídrica e a ingestão de

carboidrato aumentaram o desempenho no ciclismo de alta intensidade em 6%, quando comparado com a baixa ingestão de líquido ou placebo. Observou-se que a ingestão de grande quantidade de líquido com carboidrato melhorou o desempenho em 12%, quando comparada ao placebo.

Os resultados demonstraram que a ingestão de maiores volumes, ao redor de 79% da perda hídrica, independentemente da concentração de carboidrato, é mais eficaz que a ingestão de pequenos volumes (13% da perda hídrica). Além disso, o consumo de carboidrato (79g), independentemente da reposição hídrica, é melhor para o desempenho do que nenhum consumo.

Uma das hipóteses para o aumento do desempenho a partir da grande ingestão de líquido pode ser o menor aumento da temperatura corporal e da frequência cardíaca. No entanto, é importante salientar que neste estudo os indivíduos sabiam que iriam consumir substâncias capazes de melhorar o desempenho, o que poderia influenciar os resultados.

O consumo de carboidrato não exerceu efeito sobre a manutenção da temperatura ou da frequência cardíaca, como relatado em outros estudos^{70,78}. Durante o exercício prolongado, a ingestão de carboidrato pode retardar a fadiga, melhorando o desempenho e prevenindo a hipoglicemia, mantendo a oxidação de carboidrato durante o exercício, mesmo quando a concentração de glicogênio muscular estiver reduzida^{72,73}.

Below e col.⁶⁹ observou que após 50 minutos de ciclismo (com intensidade 5% acima do limiar de lactato), seguidos de mais 10 minutos (com intensidade 10% acima do limiar de lactato), a concentração de glicose manteve-se alta, ao redor de 6-7mM, contrariando outros estudos, nos quais a ingestão de carboidrato não elevou a concentração ou oxidação de glicose durante a primeira hora de ciclismo a 70%-74% do $\text{VO}_2\text{máx}$ ^{72,73}. Contudo, vários autores relatam aumento do desempenho mesmo após duas horas de ciclismo nestas intensidades (Coggan & Coyle^{72,73}, Mitchell e col., 1989; Flynn e col.⁷⁴).

Coyle e col.⁷⁵ observaram que, administrando grande quantidade inicial de carboidrato (2g/kg nos 20 minutos iniciais), e 0,4g/kg a cada 20 minutos durante o ciclismo, ocorre aumento da concentração de glicose plasmática, aumentando o tempo até a exaustão. Coggan &

Coyle⁷² encontraram 18% de aumento do tempo no ciclismo para atingir a fadiga quando os sujeitos consumiram carboidrato na quantidade de 0,6g/kg de peso corporal a cada 30 minutos.

Fallowfield e col.⁶⁵ observou que a ingestão de 1g de CHO/kg/2h, após corrida prolongada em esteira a 70% do $\text{VO}_2\text{máx}$, melhora a capacidade de resistência após quatro horas de recuperação. No entanto, os níveis de reidratação foram similares para água (placebo) e solução a 6,9% de carboidrato. Os autores acreditam que a melhora no desempenho tenha ocorrido devido à maior disponibilidade de carboidrato e eletrólitos.

Neste estudo, 61% da energia foi derivada da oxidação de lipídios durante a primeira fase da corrida. Após a recuperação de quatro horas, a oxidação de lipídios aumentou 15%, enquanto que a oxidação de carboidratos foi reduzida em 40% no grupo que consumiu placebo. Esta alteração no metabolismo energético foi associada com a elevada concentração plasmática de ácidos graxos e glicerol. O consumo da solução com carboidrato manteve constante a oxidação de lipídios e aumentou 3% a concentração de carboidratos. Os autores concluíram que a reidratação, quando feita com carboidrato, diminui o catabolismo protéico durante a atividade, fato refletido na menor concentração de amônia plasmática. Segundo os autores, esta poderia ser uma das explicações para o aumento na resistência ao esforço neste grupo.

O exercício prolongado tem sido associado com o aumento da concentração plasmática de amônia⁷⁶. A amônia resulta do catabolismo de aminoácidos e da desaminação de adenosina monofosfatase (AMP) via "Ciclo das Purinas" (PNC)⁷⁷. A hiperamonemia causada pelo exercício tem sido associada com o início da fadiga periférica e disfunção do sistema nervoso central (SNC)⁷⁸. A ingestão de carboidrato parece inibir o metabolismo de aminoácidos e o subsequente aparecimento de amônia no plasma⁷⁹. A elevada concentração de amônia plasmática acumulada durante a atividade pelo grupo placebo pode ter reduzido o tempo de corrida.

A melhora de desempenho em atividades de curta duração e alta intensidade com o consumo de carboidratos foi amplamente discutida por Neuffer e col.⁸⁰ e Johnson e col.⁸¹. O estudo de Neuffer e col.⁸¹ foi realizado com sujeitos pedalando por 45 minutos a 80% do $\text{VO}_2\text{máx}$, seguidos de 15 minutos com a maior intensidade possível. Quando os sujeitos consumiram solução com 45g de carboidrato, aumentaram em

10% a intensidade, em comparação ao teste realizado com consumo de água na mesma quantidade.

No estudo desenvolvido por Johnson e cols.⁸¹, seis homens foram aclimatados durante 10 dias, oito horas por dia, a 35°C e 30% a 40% de Ura, em câmara ambiental. Após a aclimação, os indivíduos foram submetidos às mesmas condições ambientais cinco horas por dia, durante 12 semanas. Os voluntários alternavam bicicleta ergométrica e esteira a cada hora (55 minutos de exercício e cinco minutos para ingestão das soluções). A semana de experimento iniciava no domingo, e cada indivíduo consumia à vontade umas das soluções (descritas na Tabela 5.4), durante as cinco horas de exposição e nos dias seguintes, por duas semanas. Sábado repousavam em condições ambientais normais.

Tabela 5.4 Discriminação das Soluções							
Solução	Sódio (mg/l)	Potássio (mg/l)	Cálcio (mg/l)	Magnésio (mg/l)	Vita- mina C (mg/l)	Carboi- drato (g/l)	Volume ingerido (ml/h)
Água I							475
Produto A	651	97	10	1,0		50	616
NaCl + glicose	424					50	478
NaCl	424						440
NaCl + KCl	424	92					445
KCl		440					450
Produto B	740	563	103	18,4	120	99	606
Água II							479
KCl		92					488
Produto C	278	43	70	7,4	176	52	529
KCl + glicose		92				50	488
Água + vitamina E							433

O objetivo do estudo era avaliar três diferentes soluções comerciais e seus ingredientes individuais a água, em comparação à água pura, para a manutenção do balanço do fluido corporal durante o exercício moderado-intenso a 35°C.

Durante a primeira e terceira hora cada indivíduo se exercitava em bicicleta ergométrica com nível de carga de aproximadamente 1,41 VO₂min. Na segunda e na primeira metade da quarta hora o exercício era realizado em esteira a 5,44km/h, com inclinação de 4%. Os últimos 15 minutos eram realizados com 10% de inclinação. No quinto dia, o protocolo era seguido imediatamente por teste de desempenho máximo em esteira, utilizando o protocolo de Balke modificado (aumento de 1% de inclinação, a cada minuto, até a exaustão).

A ingestão das soluções B e C reduziu o consumo submáximo de oxigênio, indicando sua maior eficiência sobre o metabolismo energético. O aumento na Razão de Troca Respiratória (RER) (Tabela 5.5) com o consumo desses produtos indica que houve aumento da proporção de energia derivada de carboidrato, o que pode ter contribuído para o aumento da eficiência encontrado nestes grupos. Contudo, o produto A e outras soluções contendo glicose aumentam o RER sem produzir redução similar do consumo de oxigênio. Ao final da semana, quando ingerido o produto B, houve melhora significativa no teste de desempenho comparado com qualquer outro tratamento, com exceção do produto C.

Tabela 5.5 Razão de Troca Respiratória			
	4% de inclinação	10% de inclinação	Trabalho máximo
Produto B	0,88	0,89	1,01
Produto C	0,84	0,84	1,01
Água I	0,77	0,79	0,91

Os autores concluíram que o indivíduo que consome dieta balanceada pode manter normal o balanço do fluido corporal no ambiente quente ingerindo água, ou diferentes soluções de salinas.

Tentando explicar estes resultados contraditórios, alguns autores sugerem que, estando as concentrações de glicogênio pré-exercício elevadas, a demanda de carboidrato é adequadamente suprida pela disponibilidade de glicogênio muscular e hepático. Somente quando há depleção destas reservas é que o consumo de carboidratos, com consequente aumento da glicose plasmática, pode alterar o desempenho^{74,82}.

Millard-Stafford e col.⁵¹ realizaram estudo em que foi feita simulação de triatlo com 1,5km de natação, 40km de ciclismo e 10km de corrida. Os sujeitos ingeriram solução com carboidrato e eletrólitos a 7% ou apenas água. Foi ingerido 2ml/kg de peso corporal (130-174ml) após a natação, a cada 8km de ciclismo e a cada 3,2 km de corrida. Os resultados encontrados demonstram que a termorregulação e as funções cardiovasculares foram mantidas semelhantes para o consumo de carboidrato e água, como encontrado em alguns estudos^{50,64,81}. Porém, alguns autores sugerem que a redução do esvaziamento gástrico de soluções com carboidrato pode comprometer a absorção de água e assim prejudicar as funções fisiológicas e o desempenho durante exercícios prolongados⁸³. Millard-Stafford e col.⁵¹ não encontraram melhora significativa no desempenho no grupo que consumiu solução com 7% de carboidrato. Um ponto diferencial deste estudo foi que a intensidade da prova foi estipulada pelos próprios sujeitos, o que pode ter causado diferença entre a simulação com consumo de carboidrato e consumo de água.

CONCLUSÃO

É extremamente importante que a hidratação ocorra antes da desidratação e antes do estímulo da sede. A ingestão de líquidos deve ocorrer antes, durante e depois da atividade física, evitando assim comprometimento da saúde do indivíduo.

O volume de água ingerido após o exercício, como forma de manter a euidratação, deverá ser igual à variação de peso ocorrida. Por exemplo, se a diferença for de 500g em uma hora de atividade, a pessoa deverá ingerir este volume no mesmo período. A reposição de fluidos para perdas hídricas maiores que 2% do peso corporal devem ocorrer com soluções contendo eletrólitos e glicose, a fim de acelerar a absorção de água e fornecer substrato exógeno. Essas medidas são

importantes para a recuperação pós-exercício e manutenção do desempenho durante a atividade.

Porém, ao introduzir estes componentes à solução é preciso tomar alguns cuidados para que o esvaziamento gástrico, a absorção intestinal e a palatabilidade não sejam prejudicados, dificultando o consumo:

- A temperatura da solução deve variar de 6 °C a 20 °C, para facilitar a ingestão
- A osmolalidade da solução pode acelerar ou retardar o esvaziamento gástrico e a absorção intestinal do fluido. Deste modo, uma solução contendo entre 6% e 10% de carboidrato é mais eficiente quanto aos dois aspectos
- A concentração de sódio ideal para aumentar a taxa de esvaziamento gástrico é muito elevada, aproximadamente 5:1 (carboidrato:sódio), o que torna a solução intolerável. Assim, a relação carboidrato:sódio deve assumir valores semelhantes aos dos fluidos corporais, 12:1.
- O volume de líquido ingerido varia de acordo com a atividade e com o ambiente onde está sendo praticada. Em ambientes quentes e úmidos a necessidade de ingestão é maior do que em ambientes quentes e secos, onde a termorregulação é mais eficiente. Genericamente, é importante que a ingestão seja fracionada a cada 15 minutos a fim de facilitar o processo de esvaziamento e absorção tanto da água quanto do carboidrato — em média 250ml de solução a cada 15 minutos.

BIBLIOGRAFIA

1. Coyle EC, Montain J. carbohydrate e fluid ingestion during exercise: are there trade-offs? *Med Sci Sports Exerc* 24(6):671-678, 1992.
2. Gisolfi VG, Duchman SM. Guidelines for optimal replacement beverages for different athletic events. *Med Sci Sports Exerc* 24(6):679-687, 1992.
3. Maughan RJ. Fluid e electrolyte loss e replacement in exercise. *J Sports Sciences* 9:117-142, 1991.
4. Schedl HP, Maughan RJ, Gisolfi CV. Intestinal absorption during rest e exercise: implications for formulating an oral rehydration solution (ORS). *Med Sci Sports Exerc* 26(3):267-280, 1994.

5. Greenleaf JE. Problem: thirst, drinking behavior, e involuntary dehydration. *Med Sci Sports Exerc* 24(6):645-656, 1992.
6. Mauhan RJ, Noakes TD. Fluid replacement e exercise stress. A brief review of studies on fluid replacement e some guidelines for the athlete. *Sports Med* 12(1):16-31, 1991.
7. Wenger CB. Heat evaporation of sweat: Thermodynamic consideration. *J Appl Physiol* 32:456-459, 1972.
8. Shapiro Y, Pandolf KB, Goldman RF. Predicting sweat loss response to exercise, environment and clothing. *Eur J Appl Physiol* 48:93-96, 1982.
9. Engell DB, Maller O, Sawka MN et al. Thirst and fluid intake following graded hypohydration levels in humans. *Physiol Behav* 40:226-236, 1987.
10. Kirb CR, Convertino VA. Plasma aldosterone and sweat sodium concentrations after exercise and heat acclimation. *J Appl Physiol* 61:967-970, 1986.
11. Greenleaf JE, Brock PJ, Keil LC, Morse JT. Drinking and water balance during exercise and heat acclimation. *J Appl Physiol* 54:414-419, 1983.
12. Armstrong LE, Hubbard RW, Jones BH et al. Preparing Alberto Salazar for the Heat of the 1984 Olympic Marathon. *Physician Sportsmed* 14:73-81, 1986.
13. Armstrong LE, Francesconi RP, Kraemer WJ et al. Plasma cortisol, renin and aldosterone during an intense heat acclimation program. *Int J Sports Med* 10:38-42, 1989.
14. Sawka MN, Toner MM, Francesconi RP et al. Hypohydration and exercise: effects of heat acclimation, gender and environment. *J Appl Physiol* 55:1147-1153, 1983.
15. Sawka MN, Gonzalez RR, Young AJ, Muza SR, Pandolf KB, Latzka WA, Dennis RC, Valeri CR. Polycythemia and hydration: effects on thermoregulation and blood volume during exercise-heat stress. *Am J Physiol* 255:R456-R463, 1988.
16. Shapiro Y, Hubbard RW, Kimbrough CM et al. Physiological and hematologic responses to summer and winter dry-heat. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 50:792-798, 1981.
17. Senay LC, Christensen ML. Changes in blood plasma during progressive dehydration. *J Appl Physiol* 20:1136-1140, 1965.
18. Buskirk ER, Puhl SM., eds. *Body Fluid Balance: exercise and sport* Florida, USA. By CRC Press, Inc., 1996.
19. Senay LC. Temperature regulation and hypohydration: a singular view. *J Appl Physiol* 47:1-7, 1979.
20. Sawka MN, Young AJ, Francesconi RP, Muza SR et al. Thermoregulatory and blood responses during exercise at graded hypohydration levels. *J Appl Physiol* 59(5):1394-1401, 1985b
21. Kubica R, Nielsen B, Bonnesen A, Rasmussen IB, Stoklosa J, Wilk B. Relationship between plasma volume reduction and plasma electrolyte change after prolonged bicycle exercise, passive heating and diuretic dehydration. *Acta Physiol Pol* 34:569-579, 1983.
22. Senay LC. Relationship of evaporative rates to serum Na⁺, K⁺ and osmolarity in acute heat stress. *J Appl Physiol* 25:149-152, 1968.
23. Nose H, Mack GW, Shi X, Nadel ER. Shift in body fluid compartments after dehydration in humans. *J Appl Physiol* 65:318-324, 1988.

24. Greenleaf JE, Morimoto T. Mechanisms controlling fluid ingestion: thirst and drinking. In: Buskirk ER, Puhl SM eds. *Body fluid balance: exercise and sport*. Florida, USA. By CRC Press, Inc., 1996.
25. Blake WD, Lin KK. Hepatic portal vein infusion of glucose and sodium solutions on the control of saline drinking in the rat. *J Physiol London* 274:129-139, 1978.
26. Baertschi AJ, Vallet PG. Osmosensitivity of the hepatic portal vein area and vasopressin release in rats. *J Physiol London* 315:217-230, 1981.
27. Ishiki K, Morita H, Hosomi H. Reflex control of renal nerve activity originating from the osmoreceptors in the hepatoportal region. *J Auton Nerv Syst* 36:139-148, 1991.
28. Passo SS, Thornborough JR, Rothballer AAB. Hepatic receptors in control of sodium excretion in anesthetized cats. *Am J Physiol* 224:373-375, 1973.
29. Stoppini L, Baertschi AJ. Activation of portal-hepatic osmoreceptors in rats: Role of calcium, acetylcholine and cyclic AMP. *J Auton Nerv Syst* 11:297-308, 1984.
30. Yawata T, Okuno T, Nose H et al. Change in salt appetite due to rehydration level in rats. *Physiol Behav* 40:363-368, 1987.
31. Kawabata T, Okuno T, Morimoto T. The effect of dehydration level on the NaCl concentration chosen by rats. *Physiol Behav* 53:731-736, 1993.
32. Morimoto T, Miki K, Nose H, Yamada S, Hirakawa K, Matsubara C. Changes in body fluid volume and its composition during heavy sweating and the effect of fluid and electrolyte replacement. *Jpn J Biometeorol* 18:31-39, 1981.
33. Costill DL, Colé R, Fink W. Muscle water and electrolytes following varied levels of dehydration in man. *J Appl Physiol* 40:6-11, 1976.
34. Armstrong LE, Costill DL, Fink WJ. Influence of diuretic-induced dehydration on competitive running performance. *Med Sci Sports Exerc* 17:456-461, 1985a.
35. Convertino VA. Fluid shifts and hydration state: effects of long-term exercise. *Can J Sports Sci* 12:1365-1395, 1987.
36. Brandenberger G, Candas V, Follenius M, Libert JP, Kahn JM. Vascular fluid shifts and endocrine responses to exercise in the heat. *Eur J Appl Physiol* 55:123-129, 1986.
37. Francesconi RP, Sawka MN, Pandolf KB. Hypohydration and heat acclimation: plasma renin and aldosterone during exercise. *J Appl Physiol* 55:1790-1794, 1983.
38. Francesconi RP, Sawka MN, Pandolf KB, Hubbard RW, Young AJ, Muza S. Plasma hormonal responses at graded hypohydration levels during exercise-heat stress. *J Appl Physiol* 59:1855-1860, 1985.
39. Convertino VA, Keil LC, Bernauer EM, Greenleaf JE. Plasma volume, osmolality, vasopressin, and renin activity during graded exercise in man. *J Appl Physiol* 50:123-128, 1981.
40. Convertino VA, Keil LC, Greenleaf JE. Plasma volume, renin and vasopressin responses to graded exercise after training. *J Appl Physiol* 54:508-514, 1983.
41. Gisolfi CV, Lamb DR eds. *Fluid homeostasis during exercise*. Carmel, Ind. Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine, 1990, 3v.

42. Nose HT, Morimoto T, Ogura K. Distribution of water losses among fluid compartments of tissues under thermal dehydration in the rat. *Jpn J Physiol* 33:1019-1029, 1983.
43. Adolph EF, Dill DB. Observations on water metabolism in the desert. *Am J Physiol* 123:369-378, 1938.
44. Leaf A. On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro. *Biochem J* 62:241-248, 1956.
45. Leaf A. Maintenance of concentration gradients and regulation of cell volume. *Ann NY Acad Sci* 73:396-404, 1959.
46. Costill DL, Saltin B. Factors limiting gastric emptying during rest and exercise. *J Appl Physiol* 37:679-683, 1974.
47. Coyle EF, Costill DL, Fink WJ, Hoopes DG. Gastric emptying rates of selected athletic drinks. *Res Q* 49:119-124, 1978.
48. Mitchell JB, Costill DL, Houmard JA, Flynn MG, Fink WJ, Beltz JD. Effects of carbohydrate ingestion on gastric emptying and exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 20:110-115, 1988.
49. Neuffer PD, Costill DL, Fink WJ, Kirwan JP, Fielding RA, Flynn MG. Effects of exercise and carbohydrate composition on gastric emptying. *Med Sci Sports Exerc* 18:658-662, 1986.
50. Owen MD, Kregel KC, Wall PT et al. Effects of carbohydrate ingestion on thermoregulation, gastric emptying, and plasma volume during exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 18:568-575, 1986.
51. Millard-Stafford M, Sparling PB, Roszkopf LB et al. Carbohydrate-electrolyte replacement during a simulated triathlon in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 22(5):621-628, 1990.
52. Armstrong LE, Hubbard RW, Szlyk PC, Matthew WT, and Sils, I.V. Voluntary dehydration and electrolyte losses during prolonged exercise in the heat. *Aviat Space Environ Med* 56:765-770, 1985b.
53. Szlyk PC, Sils IV, Francesconi RP, Hubbard RW, Armstrong, LE. Effects of water temperature and flavoring on voluntary dehydration in men. *Physiol and Behav* 45:639-647, 1989.
54. Neuffer PD, Young AJ, Sawka MN. Gastric emptying during exercise: effects of heat stress and hypohydration. *Eur J Appl Physiol* 58:433-439, 1989.
55. Gisolfi CV et al.. Effect of concentration in a carbohydrate-electrolyte solution on intestinal absorption. *Med Sci Sports Exerc* 27(10):1414-1420, 1995.
56. Bar-Or O, Dothan R, Inbar O, Rotshtein A, Zonder H. Voluntary hypohydration in 10 to 12-year old boys. *J Appl Physiol* 48:104-108, 1980.
57. Buskirk ER, Beetham WP. Dehydration and body temperature as a result of marathon running. *Med Sport* 37:493-506, 1960.
58. Hubbard RW, Sandick BL, Matthew WT. Voluntary dehydration and alliesthesia for water. *J Appl Physiol* 57:868-875, 1984.
59. Millard-Stafford M. Fluid replacement during exercise in the heat. *Sports Med* 13(4):223-233, 1992.
60. Pugh LGCE, Corbett JL, Johnson RH. Retal temperature, weight losses, and sweat rates in marathon running. *J Appl Physiol* 23(3):347-352, 1967.
61. Carter JE, Gisolfi CV. Fluid replacement during and after exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 21:523-539, 1989.

62. American College of Sports Medicine. Position stand on the prevention of thermal injuries during distance running. *Med. Sci. Sports Exerc.* 19:529-533, 1987.
63. Noakes TD, Adams BA, Myburgh KH, Greef C, Lortz T, Nathan M. The danger of an inadequate water intake during prolonged exercise: a novel concept re-visited. *Eur J Appl Physiol* 57:210-219, 1988.
64. Ryan AJ, Bleiler TL, Carter JE et al. Gastric emptying during prolonged cycling exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 21:52-58, 1989.
65. Fallowfield JL, Williams C, Rabindar S. The influence of ingesting a carbohydrate-electrolyte beverage during 4 hours of recovery on subsequent endurance capacity. *International Journal of Sport Nutrition* 5:285-299, 1995.
66. Sawka MN, Young AJ, Cadarette BS, Levine L, Pandolf KB. Influence of heat stress and acclimation on maximal aerobic power. *Eur J Appl Physiol* 53:294-298, 1985a.
67. Cadarette BS, Sawka MN, Toner MM, Pandolf KB. Aerobic fitness and the hypohydration response to exercise-heat stress. *Aviat Space Environ Med* 55:507-512, 1984.
68. Fortney SM, Nadel ER, Wenger CB et al. Effect of blood volume sweating rate and body fluids in exercising humans. *J Appl Physiol* 51:1594-1600, 1981.
69. Below PR, Mora-Rodríguez R, González-Alonso J et al. Fluid and carbohydrate ingestion independently improve performance during 1h of intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 27(2):200-210, 1995.
70. McHardy GJR. Relationship between the differences in pressure and content of carbon dioxide in arterial and venous blood. *Clin Sci* 32:299-309, 1967.
71. Rothstein A, Towbin E. Blood circulation and temperature of men dehydration in the heat. In: Adolph EF ed. *Physiology of man in the desert*. Interscience Publishers, Inc., p.172-196, 1947.
72. Coggan AR, Coyle EF. Effect of carbohydrate feedings during high-intensity exercise. *J Appl Physiol* 65:1703-1709, 1988.
73. Coggan AR, Coyle EF. Carbohydrate ingestion during prolonged exercise: effects on metabolism and performance. In: Holloszy, J.O., ed. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 19v. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1991. p.1-40.
74. Flynn MG, Costill DL, Hawley JA. Influence of select carbohydrate drinks on cycling performance and glycogen use. *Med Sci Sports Exerc* 19:37-40, 1987.
75. Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK et al. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrates. *J Appl Physiol* 61:165-172, 1986.
76. Broberg, S, Sahlin K. Hyperammonemia during prolonged exercise: An effect of glycogen depletion. *J Appl Physiol* 65(6):2475-2477, 1988.
77. Lowenstein JM. Ammonia production in muscle and other tissue: the purine nucleotide cycle. *Physiol Rev* 52:382-414, 1972.
78. Banister EW, Cameron BJC. Exercise-induced hyperammonemia: peripheral and central effects. *Int J Sports Med* 11(Suppl.2):S129-142, 1990.
79. Wagenmakers AJM, Beckers EJ, Brouns F et al. Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during

- exercise. *Am J Physiol* 260:E883-E890, 1991.
80. Neuffer PF, Costill DL, Flynn MG, Kirwin JB, Mitchell JB, Houmard J. Improvements in exercise performance: effects of carbohydrate feedings and diet. *J Appl Physiol* 62(3):983-988, 1987.
 81. Johnson HL, Nelson RA, Consolazio CF. Effects of electrolyte and nutrient solutions on performance and metabolic balance. *Med Sci Sports Exerc* 20:26-33, 1988.
 82. Wolfe RR, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. *Metab Clin Exp* 28:210-220, 1979.
 83. Fordtran JS, Saltin B. Gastric emptying and intestinal absorption during prolonged severe exercise. *J Appl Physiol* 23:331-335, 1967.