

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO EM MEIO AQUÁTICO, LEVE E INTENSO,
NO METABOLISMO DE RATOS TRATADOS COM D-FRUTOSE.**

Discente: Luiz Felipe Petusk Corona
Orientador: Prof. Dr. Carlos Alexandre Habitante

Cuiabá - MT
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO EM MEIO AQUÁTICO, LEVE E INTENSO, NO
METABOLISMO DE RATOS TRATADOS COM D-FRUTOSE.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Mato Grosso como um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Atividade Física, Desempenho e Corporeidade.

Linha de Pesquisa: Ajustes e Adaptações Metabólicas e Fisiológicas ao Exercício Físico e Dieta.

Discente: Luiz Felipe Petusk Corona
Orientador: Prof. Dr. Carlos Alexandre Habitante

Cuiabá - MT
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

P512e Petusk Corona, Luiz Felipe.
Efeitos do Exercício Físico em Meio Aquático, Leve e Intenso, no Metabolismo de Ratos Tratados com D-Frutose / Luiz Felipe Petusk Corona. -- 2017
63 f. ; 30 cm.

Orientador: Carlos Alexandre Habitante.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Educação Física, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Cuiabá, 2017.
Inclui bibliografia.

1. Exercício Intenso. 2. Frutose. 3. Resistência à Insulina.
I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA
Avenida Fernando Corrêa da Costa, 2367 - Boa Esperança - Cep: 78060900 - Cuiabá/MT
Tel : 65 3615-8837 - Email : mestradoe@ufmt.br

FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO : "EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DE EXERCÍCIO FÍSICO EM MEIO AQUÁTICOS NOS METABOLISMOS GLICÊMICO E LIPÍDICO DE RATOS SUBMETIDOS AO CONSUMO DE FRUTOSE"

AUTOR : Mestrando Luiz Felipe Petusk Corina

Dissertação defendida e aprovada em 06/10/2017.

Composição da Banca Examinadora:

Presidente Banca / Orientador	Doutor(a)	Carlos Alexandre Habicht
Instituição :	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO	
Examinador Interno	Doutor(a)	Kleber Eduardo de Campos
Instituição :	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO	
Examinador Externo	Doutor(a)	Mario Sérgio Vaz de Silva
Instituição :	UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURAIXOS	
Examinador Suplente	Doutor(a)	FREDERICO JORGE SAAD GUERRA
Instituição :	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO	

CUIABÁ, 17/11/2017.



SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	6
RESUMO	9
ABSTRACT	10
INTRODUÇÃO	10
REVISÃO DE LITERATURA	13
Metabolismo dos Carboidratos	13
Frutose	15
Tecido Adiposo	17
Distúrbios do Metabolismo Glicêmico	18
Resistência à Insulina	18
Diabetes mellitus	19
Epidemiologia da Obesidade e Diabetes	20
Atividade Física, Exercício Físico e Sedentarismo	22
Bioenergética do Exercício Físico	23
Via Anaeróbia Alática	24
Via Anaeróbia Lática	25
Via Aeróbia	25
Exercício Físico no Tratamento do Diabetes Tipo 2	26
Efeito Agudo e Crônico do Exercício Físico	27
OBJETIVO	30
Geral	30
Específicos	30
METODOLOGIA	30
Animais	30
Protocolo de exercício físico	31
Solução Oral de Frutose 20%	32
Consumo Hídrico, Evolução do Peso Corporal e Glicemia	32
Eutanásia dos animais e Coleta de Amostras	32
Análises Bioquímicas do Soro	32
Análise estatística	36
RESULTADOS	36
DISCUSSÃO	41
REFERÊNCIAS	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina di-fosfato
AMPK	Proteína quinase dependente de AMP
ANOVA	Análise de variância
ATP	Adenosina tri-fosfato
CE2	Controle exercitado 2%
ChREBP	Proteína de ligação do elemento de resposta sensível a carboidratos
CS	Controle sedentário
DCNT's	Doenças crônicas não transmissíveis
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EPI	Tecido adiposo epididimal
FE2	Frutose exercitado 2%
FE6	Frutose exercitado 6%
FIG	Fígado
FS	Frutose sedentário
G6Pase	Glicose-6-fosfatase
GAST	Gastrocnêmio
GIP	Peptídeo inibitório gástrico
GLP-1	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
GLUT	Transportador de glicose
HBA1c	Hemoglobina glicada

HDL	Lipoproteína de alta densidade
IL6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IRS-1	Substrato do receptor de insulina-1
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAPK	Proteínas quinases ativadas por mitógenos
NAD	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida
PDK	Proteína dependente de quinase
PEPCK	Fosfoenolpiruvato carboxiquinase
PI3K	Fosfatidil inositol 3 quinase
PIP2	Fosfatidil inositol bi-fosfato
PIP3	Fosfatidil inositol tri-fosfato
POF	Pesquisa de orçamentos familiares
PPAR-α	Receptor ativado por proliferadores de peroxissomas-alfa
PPAR-γ	Receptor ativado por proliferadores de peroxissomas-gama
RET	Tecido adiposo retroperitoneal
RI	Resistência à insulina
SREBP-1c	Proteína 1c ligadora do elemento regulado por esteróis
SUS	Sistema único de saúde
AST	Aspartato amino transferase
ALT	Alanina amino transferase

TNF- α

Fator de necrose tumoral-alfa

UCP

Proteína desaclopadora

VLDL

Lipoproteína de baixíssima densidade

RESUMO

Elevadas quantidades de frutose nos alimentos industrializados favorecem o acúmulo de gordura visceral, e assim, o desenvolvimento do quadro hiperglicêmico. Os benefícios do exercício físico são evidentes, porém, variáveis como intensidade, volume e frequência, e suas influências nas respostas ao treinamento ainda não estão completamente esclarecidas. O objetivo desse estudo foi avaliar a resposta metabólica de ratos submetidos ao consumo de frutose e a diferentes intensidades de treinamento físico em meio aquático. Ratos machos Wistar foram mantidos em temperatura constante ($24\pm 1^{\circ}\text{C}$), ciclo de luz claro/escuro de 12 horas e receberam água e alimentação comercial (Nuvilab®) “ad libitum”. Aos 90 dias de idade foram distribuídos em seis grupos experimentais: Controle sedentários (CS), Controle exercício leve (CE2), Controle exercício intenso (CE6), Frutose sedentários (FS), Frutose exercício leve (FE2) e Frutose exercício intenso (FE6). Os ratos dos grupos Frutose foram tratados com D-Frutose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) – (Dinâmica®) diluída em água na concentração de 20%. Os ratos exercitados foram submetidos ao treinamento por 12 semanas em tanques individuais (50 cm de altura x 30 cm de diâmetro), com temperatura da água constante entre $32\pm 2^{\circ}\text{C}$. O exercício físico leve foi realizado cinco vezes por semana com 2% da massa corporal atada a cauda por 60 minutos. O exercício intenso foi realizado três vezes por semana com 6% da massa corporal, em três séries de cinco minutos com um minuto de descanso passivo ou até a impossibilidade de continuidade do exercício físico. O grupo FS apresentou hiperglicemia ($p<0,001$), maior concentração de colesterol total ($p<0,05$), triglicérides ($p<0,05$), relação AST/ALT ($p<0,05$); e menor concentração sérica de HDL ($p<0,05$), bem como maior peso dos tecidos hepático ($p<0,001$), retroperitoneal ($p<0,01$), e coração ($p<0,01$). O exercício intenso foi mais eficaz na prevenção da hiperglicemia, enquanto o exercício físico leve teve melhores resultados na prevenção da hipercolesterolemia. Sugere-se que as duas intensidades promovam benefícios, e ressalta-se aqui a importância de estudos da dose/resposta da proporção aplicada entre as intensidades baixa e alta.

Palavras-chave: Exercício intenso; Frutose; Resistência à insulina.

ABSTRACT

A high amount of fructose in industrialized foods contributes to the accumulation of visceral fat and consequently the development of a hyperglycemic condition. The benefits of physical exercise are well reported in this context, however differences in responses as a function of variables such as intensity, volume and frequency are still not fully understood. The aim of this study was to evaluate the metabolic response of rats submitted to fructose consumption and different intensities of physical training in aquatic environment. Male Wistar rats were kept at constant temperature ($24 \pm 1^\circ\text{C}$), light / dark light cycle of 12 hours and received water and commercial feed (Nuvilab®) "ad libitum". At 90 days of age were divided into six experimental groups: Sedentary Control (CS), Light Exercise Control (CE2), Intensive Exercise Control (CE6), Sedentary Fructose (FS), Fructose Light Exercise (FE2) and Fructose Intense Exercise (FE6). The rats of the Fructose groups were treated with D-Fructose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) - (Dinâmica®) diluted in water at 20% concentration. The trained rats were submitted to training for 12 weeks in individual tanks (50 cm high x 30 cm in diameter), with constant water temperature between $32 \pm 2^\circ\text{C}$. Light physical exercise was performed five times a week with 2% of body mass tied to the tail for 60 minutes. The intense exercise was performed three times a week with 6% of the corporal mass, in three series of five minutes with one minute of passive rest or until the impossibility of continuity of the physical exercise. The FS group presented hyperglycemia, higher concentration of total cholesterol, triglycerides, AST/ALT ratio and lower serum HDL concentration, as well as greater hepatic, RET and heart tissue weight. Only intense physical exercise avoided the hyperglycemia caused by fructose, prevented the increase of the relative weight of the liver and elevated that of the heart and the gastrocnemius muscle. Mild physical exercise reduced triglyceride concentrations, total cholesterol, but only the intense reduced albumin concentration and AST/ALT ratio and increased HDL concentration. It is suggested that the following studies evaluate the dose response in the combination of high and low intensity exercises, since the application of two intensities may be more efficient than the use of only one.

Keywords: Physical Exercise; Fructose; Insulin resistance.

INTRODUÇÃO

A expectativa de vida mundial tem mudado ao longo dos tempos. Estimativas globais apontam um aumento de 20 anos entre 1950-1955 (48 anos) e 2005-2010 (68 anos) (UNITED NATIONS, 2012). Esse acréscimo concomitante aos avanços da medicina proporcionou uma transição epidemiológica no perfil de mortalidade, antes em maiores proporções devido doenças infecciosas e parasitárias e, atualmente, devido doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).

No Brasil, as DCNT's constituem o problema de saúde de maior magnitude, responsáveis por 72% das mortes, destacando-se as patologias cardiovasculares, respiratórias, câncer e diabetes (DUNCAN et al., 2012). O plano de ações estratégicas para o enfrentamento das DCNT's brasileiro ressalta a importância dos chamados fatores de riscos modificáveis, como o consumo de tabaco e álcool, ingestão alimentar desbalanceada e inatividade física (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2011).

A inatividade física tem sido alvo de diversos estudos epidemiológicos. Recentemente, Fishman e colaboradores (2016) avaliaram através de acelerômetro a prática de atividade física de 3.029 adultos com idade entre 50 e 79 anos. Os autores concluíram que o estilo de vida ativo está associado a um menor risco de mortalidade, e que a substituição de 30 minutos do comportamento sedentário por atividade física leve pode reduzir esse risco. De forma semelhante, Klenk e colaboradores (2016) avaliaram 1,271 participantes com mais de 65 anos. Seus resultados revelaram uma correlação inversa entre o tempo de caminhada e a mortalidade, concluindo que a inatividade física é um fator de risco para esse quadro.

Estima-se que dois bilhões de pessoas em todo o mundo se alimentem inadequadamente, e desses, 1,4 bilhões estão com sobrepeso e 500 milhões obesos. Ademais, os custos da má nutrição para a economia global com gastos médicos e improdutividade no trabalho são alarmantes, podendo chegar a US\$ 3,5 trilhões por ano, ou US\$ 500 por pessoa (FAO, 2013).

Desta forma, a ingestão de alguns alimentos como gorduras insaturadas, legumes, vegetais e frutas, que possuem componentes bioativos e antioxidantes são importantes (ABETE et al., 2011), visto que, assim como o exercício físico, a dieta tem implicações determinantes na qualidade e

expectativa de vida, reduzindo a incidência de patologias como obesidade e resistência à insulina, que pode progredir para o diabetes tipo 2 (DUNCAN et al., 2012).

O diabetes tipo 1 e tipo 2 é uma doença caracterizada por hiperglicemia crônica, de causas multifatoriais e com efeitos deletérios sistêmicos. Em todo o mundo, no ano de 1980, cerca de 108 milhões de adultos (4,7%) apresentavam diabetes, e em 2014 esse número mais que triplicou (422 milhões; 8,5%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

A Organização Mundial da Saúde classifica o diabetes em gestacional, tipo 1, pré-diabetes e tipo 2, quando respectivamente diagnosticado durante a gestação, advinda da ausência da produção do hormônio insulina pelas células beta pancreáticas, ou da ação insuficiente deste hormônio, sendo denominado pré-diabetes ou tipo 2 de acordo com o agravo do quadro patológico. O diabetes tipo 2 (DM2) representa 90% ou mais dos casos e está diretamente associado com a obesidade, recorrente principalmente de hábitos sedentários e do consumo alimentar excessivo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Dada a importância, estudos *in vivo* deste quadro patológico através de experimentos utilizando animais são de grande valia no avanço do conhecimento científico (FEDELE; GUALILLO; VECCHIONE, 2011). Modelos com roedores têm sido amplamente utilizados tanto no estudo da obesidade (MARQUES et al., 2015; ROSINI; DA SILVA; DE MORAES, 2012) quanto do pré-diabetes e DM2 (BARBOSA-DA-SILVA et al., 2014).

Neste sentido, destaca-se a importância da proximidade entre os modelos experimentais de resistência à insulina e o comportamento alimentar da sociedade humana. O aumento do consumo de alimentos industrializados contendo carboidratos simples como a frutose é encontrado em todo o mundo, principalmente na América do Sul (TAPPY; LÊ, 2010). Apesar de estudos relatarem pouca influência da frutose na homeostase metabólica quando consumida em concentrações adequadas (ANGELOPOULOS et al., 2015), sua ingestão exagerada é um fator de risco para o desenvolvimento do pré-diabetes, DM2 e outras patologias (TAPPY; LÊ, 2010).

O tratamento da resistência à insulina e DM2 se fundamenta em recursos farmacológicos e mudanças no estilo de vida, com o objetivo de normalizar a concentração da glicose sérica. Sob esse conceito, a Sociedade

Brasileira de Diabetes em sua atual diretriz descreveu o tratamento medicamentoso em quatro classes: Os hipoglicemiantes, os anti-hiperglicemiantes, os que aumentam a secreção de insulina de maneira dependente à glicose, e os que promovem glicosúria (MILECH et. al, 2016).

Apesar da notável importância dos medicamentos, organizações de saúde nacionais (MILECH et. al, 2016) e internacionais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014a; INZUCCHI et al., 2015) ressaltam que exceto em situações de alto risco, o tratamento deve se basear primordialmente em recursos não-farmacológicos, ou seja, ter como componentes chave a terapia nutricional e a prática de exercício físico.

Em 2010, duas organizações americanas munidas de fortes evidências científicas publicaram um posicionamento favorável à prática de exercício físico, uma ferramenta de baixo custo e eficaz na prevenção e tratamento de indivíduos com pré-diabetes e DM2. Ficou claro que o comportamento ativo regular tem efeitos positivos no controle da glicemia, perfil lipídico, pressão sanguínea, eventos cardiovasculares, mortalidade e qualidade de vida (COLBERG et al., 2010).

Apesar das inúmeras evidências do impacto positivo do exercício físico, a prescrição para esses indivíduos ainda é incipiente. Para prevenção e controle da resistência à insulina, DM2 e doenças cardiovasculares associadas, a Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda sua prática por mais de 150 minutos semanais com intensidade moderada a vigorosa (MILECH et al., 2016).

Algumas lacunas como as modulações das variáveis do exercício (intensidade, volume, frequência) têm sido alvo de estudo por diversos pesquisadores (FRANCOIS; LITTLE, 2015; RYNDERS et al., 2014; VAN DIJK et al., 2013), visto que a forma de execução reflete diretamente em sinalizações bioquímicas e moleculares, e conseqüentemente, nas respostas adaptativas.

O objetivo desse estudo é avaliar a resposta metabólica de ratos submetidos a diferentes intensidades de treinamento físico em meio aquático, de modo a verificar o efeito preventivo do exercício físico no desenvolvimento do quadro hiperglicêmico induzido pelo alto consumo de frutose.

REVISÃO DE LITERATURA

Metabolismo dos Carboidratos

Apesar do importante papel dos ácidos graxos como fonte energética para a maioria dos órgãos, em condições fisiológicas normais a glicose tem grande importância na homeostase do tecido cerebral, visto que esse não é capaz de sintetizar ou armazená-la como glicogênio para demandas energéticas à longo prazo (PORETSKY, 2010). O sistema nervoso central depende de um suprimento contínuo e adequado de glicose plasmática, e concentrações abaixo dos níveis necessários podem alterar seu funcionamento, que se agrava para quadros de convulsão, dano cerebral permanente ou óbito em hipoglicemia prolongada (MAHESHWARI; JAIN, 2014), ao passo que níveis elevados de glicose sérica estão relacionados com morbidade vascular (FERREIRA et al., 2011).

A concentração plasmática de glicose é regulada pela quantidade liberada e removida na circulação sanguínea, processos influenciados por diversos fatores e hormônios. Sua liberação acontece por três vias predominantes: Absorção intestinal pós-prandial (tem como determinante da velocidade de liberação glicêmica o esvaziamento gástrico), glicogenólise (degradação do glicogênio hepático e muscular) e gliconeogênese (produção hepática de glicose principalmente através de lactato e aminoácidos) (ARONOFF et al., 2004).

Por outro lado, sua remoção tem como fator chave a insulina, um hormônio proteico que é sintetizado e secretado pelas células beta pancreáticas. A insulina regula o metabolismo glicêmico diretamente através da interação com receptores hepáticos, renais, musculares e do tecido adiposo, ativando uma cascata complexa de proteínas quinases e regulatórias que levam a três eventos: Supressão da liberação de glicose pelo fígado e rins, translocação dos transportadores de glicose no tecido muscular e adiposo (promovendo um aumento na captação de glicose sérica), e inibição de ácidos graxos circulantes via supressão da atividade da lipase hormônio sensível (TURNER, 2013).

Apesar da insulina não promover a translocação dos transportadores de glicose hepáticos, ela estimula a glicogênese pela inibição da enzima glicose-6-fosfatase e fosforilase, enquanto estimula a glicogênio sintase, reduzindo a liberação de glicose no sangue pelo fígado (PORETSKY, 2010). Alguns fatores intestinais denominados incretinas (GIP e GLP-1) estimulam a secreção de insulina e posteriormente a captação de glicose sanguínea. Isso explica uma maior insulinemia após administração oral de glicose em comparação a intravenosa (SEINO; FUKUSHIMA; YABE, 2010).

Ainda, a insulina inibe a secreção de glucagon, um hormônio contra-regulatório sintetizado pelas células alfa pancreáticas, que atua via estímulo a receptores hepáticos de adenilato ciclase e eleva a concentração intracelular de AMPcíclico, aumentando a glicogenólise e promovendo glicosúria (TABORSKY, 2010).

Após adentrar ao meio intracelular por difusão passiva através dos GLUTs, a glicose é fosforilada pela enzima glicocquinase ou hexoquinase, dependendo do local, sendo metabolizada em glicose-6-fosfato, o que impede seu retorno para o meio extracelular (MASSA; GAGLIARDINO; FRANCINI, 2011).

As reações metabólicas seguintes acontecem de acordo com a demanda e estado dos estoques energéticos. Caso a demanda da ressíntese de ATP seja grande em função do tempo, a glicose segue a via anaeróbia láctica, tendo como produto final o piruvato, posteriormente metabolizado em lactato pela enzima lactato desidrogenase. Caso contrário, o piruvato é convertido em Acetil-CoA e oxidado no Ciclo do Ácido Tricarboxílico. Ainda, quando a demanda energética pode ser suprida por outras vias de eficiência superior à glicolítica, a glicose será metabolizada e armazenada na forma de glicogênio ou de triacilglicerol no tecido adiposo branco (ADEVA-ANDANY et al., 2014).

Frutose

A frutose é um monossacarídeo comumente encontrado em frutas, bebidas açucaradas e alimentos industrializados. Evidências tem apontado que seu consumo excessivo leva ao desenvolvimento de distúrbios como hipertensão arterial, infarto do miocárdio, dislipidemias, pancreatite, obesidade e esteatose hepática não alcoólica (LUSTIG; SCHMIDT; BRINDIS, 2012).

Estimativas globais sugerem uma correlação positiva de seu consumo com a prevalência de DM2, apesar de seu baixo índice glicêmico (AEBERLI et al., 2013). À médio-longo prazo, pode desenvolver distúrbios na sinalização da insulina culminando em hiperglicemia acompanhada de hiperinsulinemia compensatória (COATE et al., 2013). Isso possivelmente acontece devido ativação da MAPK (proteínas quinases ativadas por mitógenos) no tecido hepático, induzindo a fosforilação do IRS-1 (substrato do receptor de insulina-1), reduzindo a captação da glicose sérica e assim estimulando a secreção pancreática de insulina (LIM et al., 2010).

Além disso, direta e indiretamente, a frutose inibe a oxidação de ácidos graxos no fígado. Por atuação direta, a produção contínua de Acetil-CoA excede a capacidade mitocondrial de oxidar esse substrato no ciclo do ácido tricarboxílico, que é convertido em citrato, metabólito chave na criação de lipídeos pelo processo conhecido como lipogênese (LUSTIG, 2013). Indiretamente, a produção de Acetil-CoA é subsequentemente convertida à Malonil-CoA, que inibe a atividade do Complexo Carnitina-Palmitoil-Transferase 1, impedindo o transporte de ácidos graxos livres de cadeia longa para o interior da mitocôndria (FOSTER, 2012).

A ativação de fatores de transcrição como SREBP-1c (proteína 1c de ligação do elemento regulatório de esterol) e ChREBP (proteína de ligação do elemento de resposta sensível à carboidratos), que atuam no controle da síntese de enzimas da lipogênese (Acetil-CoA Carboxilase e Ácido Graxo Sintase) também pode favorecer esse quadro. Assim, os ácidos graxos que não são oxidados na mitocôndria serão re-esterificados com glicerol, formando triacilglicerol e lipoproteínas de muito baixa densidade, posteriormente estocados no tecido adiposo branco (LIM et al., 2010). Isso é reforçado pela redução dos níveis de PPAR- α , responsável por desencadear a oxidação de

ácidos graxos no músculo esquelético e fígado (BURRI; THORESEN; BERGE, 2010), e elevação dos níveis de PPAR- γ , que tem papel chave na homeostase dos metabolismos glicêmico e lipídico (MORÁN-SALVADOR et al., 2011).

Buscando evidenciar esses fatos, o estudo de Schultz et al. (2013) utilizou roedores que foram divididos em quatro grupos e tratados por 12 semanas com: Dieta padrão, dieta com alto teor de gordura, dieta com alto teor de frutose e dieta com alto teor de gordura e frutose. Os autores concluíram que, independente da obesidade, o consumo excessivo de frutose causou mudanças sérias e deletérias no fígado, apresentando dislipidemia, esteatose hepática não alcoólica e resistência à insulina (RI). Esses eventos foram associados ao aumento da expressão de SREBP-1c e PPAR- γ , e redução do PPAR- α , que indicam uma predominância da via lipogênica em comparação à oxidativa, e as concentrações elevadas de G6Pase (Glicose-6-Fosfatase) e PEPCK (Fosfoenolpiruvato carboxiquinase), enzimas chave na regulação da homeostase do metabolismo glicêmico.

A absorção inadequada no intestino delgado, não estímulo da secreção de insulina, favorecimento da síntese de lipídeos, elevação sérica de ácido úrico e inflamação crônica também têm sido atribuídas a esse monossacarídeo (ANGELOPOULOS et al., 2015). Contudo, esses efeitos metabólicos apenas são encontrados quando seu consumo é alto. Uma revisão recente avaliou triagens clínicas comparando os efeitos da frutose e glicose consumidas de forma iso e normocalórica. Os autores concluíram que a frutose, mais que a glicose, pode aumentar o colesterol total, ácido úrico e triglicérides pós-prandial, entretanto, em relação ao HDL-Colesterol, seus efeitos deletérios não são mais relevantes que o da glicose (SIEVENPIPER et al., 2014).

No entanto, a adição da frutose pela indústria alimentícia em diversos produtos tem tornado cada vez mais difícil a manutenção do seu consumo em níveis seguros. Embora dados epidemiológicos mundiais ainda sejam escassos, Tappy e Lê (2010) alertam que seu consumo aumentou 16% em 20 anos, passando de 56 g/dia em 1986 para 65 g/dia em 2007, sendo que na América do sul nessa mesma linha temporal o aumento foi de 117g/dia para 143g/dia, correspondendo a um aumento de 22,22%.

Tecido Adiposo

Em mamíferos existem duas classes principais de tecido adiposo, com aspectos histológicos, funcionais e moleculares distintos (BERRY et al., 2013). O tecido adiposo branco é o principal estoque de energia, proteção contra traumas (OTTAVIANI; MALAGOLI; FRANCESCHI, 2011) e reconhecido como um órgão endócrino (COELHO; OLIVEIRA; FERNANDES, 2013), enquanto o tecido adiposo marrom dissipa energia em forma de calor, principalmente no período neonatal, apesar de estar presente e ativo na idade adulta (CYPESS et al., 2013).

As células do tecido adiposo marrom atuam na expressão gênica da biogênese mitocondrial, desacoplação e dissipação de energia, provendo ao organismo o calor necessário para seu funcionamento. A dissipação energética acontece devido à abundância de mitocôndrias, presença da enzima Citocromo C Oxidase e das UCP (proteínas de desacoplamento) (KAJIMURA; SEALE; SPIEGELMAN, 2010).

O tecido adiposo branco é composto por um grande número de adipócitos, células não adipocitárias, matriz celular e tecido nervoso. As não adipocitárias compreendem células inflamatórias (macrófagos), pré-adipócitos, fibroblastos e vasculares, atuando de forma sistêmica no metabolismo (IBRAHIM, 2010).

Esse papel chave é bem elucidado nas disfunções metabólicas (hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensão, aterosclerose, esteatose hepática), consequências do excesso de tecido adiposo branco. Existem duas subclassificações desse tecido: subcutâneo e visceral. De forma simplista, eles se diferem na localização dos depósitos de gordura, contudo, diferenças histológicas e metabólicas também são apontadas pela literatura (BERRY et al., 2013).

Estudos da literatura detalham a estrutura e função desses depósitos adipocitários. No tecido adiposo visceral encontra-se em maior quantidade receptores hormonais (alfa e beta adrenérgicos, andrógenos, glicocorticoides) e adipocinas, bem como uma maior dinâmica de ação dos mesmos, o que propicia uma atividade metabólica maior que o subcutâneo, evidenciando parcialmente a íntima relação entre o acúmulo de gordura nessa região e o

desenvolvimento de disfunções metabólicas (IBRAHIM, 2010; AHIMA; GONCALVES, 2015; KNIGHTS et al., 2014; OUCHI et al., 2013; YOO; CHOI, 2014).

Distúrbios do Metabolismo Glicêmico

Resistência à Insulina

A insulina participa de diversos processos metabólicos, contudo, seu principal papel é a regulação dos níveis séricos de glicose. Ela é secretada pelas células beta pancreáticas em resposta ao aumento da glicemia, e atua de modo a estimular sua captação em tecidos insulino-dependentes (músculo, rins, tecido adiposo) e reduzir a liberação de glicose pelo fígado, reestabelecendo os níveis normais desse substrato (LITVINOVA et al., 2014).

O pré-diabetes ou RI é caracterizado pela redução da capacidade desses tecidos em responder a esse hormônio, resultando em uma glicemia elevada. Em indivíduos saudáveis (com estado fisiológico normal) a insulina se liga ao seu receptor na periferia da célula, causando a fosforilação do IRS-1 (Substrato do Receptor de Insulina), levando a ativação da enzima PI3K (fosfatidil inositol 3 quinase), que converte o PIP2 (fosfatidil inositol bi-fosfato) em PIP3 (fosfatidil inositol tri-fosfato). O PIP3 é um lipídio bioativo que tem grande potencial de ativação da PDK (proteína dependente de quinase), que sinaliza a translocação do GLUT (transportador de glicose) para a periferia celular (CARNAGARIN; DHARMARAJAN; DASS, 2015).

A presença da RI aumenta a susceptibilidade a comorbidades como dislipidemia, intolerância à glicose e doenças cardiovasculares, além da progressão para o diabetes mellitus tipo dois e falência das células beta pancreáticas (KNIGHTS et al., 2014).

Ao passar dos anos, pesquisas têm esclarecido lacunas quanto à função metabólica e endócrina do tecido adiposo branco e suas influências sistêmicas no corpo humano. A identificação de substâncias bioativas, seus efeitos e sinalizações em diversos tecidos reforçam seu relevante papel na homeostase do metabolismo glicêmico e lipídico (AHIMA; GONCALVES, 2015).

A hipertrofia do adipócito leva a uma maior produção de TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa) e IL-6 (interleucina-6), citocinas pró-inflamatórias provenientes principalmente dos macrófagos alocados no tecido adiposo branco e inversamente relacionadas com a sensibilidade à insulina (HOSSAIN et al., 2010).

A Adiponectina atua de forma benéfica na RI via estímulo do PPAR- α , melhorando a capacidade oxidativa de carboidratos e gorduras na mitocôndria (LEE; KWAK, 2014). Outra substância bioativa importante é a leptina, que atua no sistema nervoso central reduzindo a ingestão alimentar (SIMONDS; COWLEY; ENRIORI, 2012), e de forma sistêmica, estimula a oxidação de ácidos graxos e melhora da sensibilidade à insulina do músculo esquelético através da proteína AMPK (proteína quinase dependente de AMP) (TOWLER; HARDIE, 2007).

Nesse sentido, alguns fatores de risco são apontados como potentes desenvolvedores e agravantes do DM2, sendo provavelmente a obesidade visceral o mais importante. Dessa forma, o tratamento não farmacológico dessa patologia está intimamente relacionado à redução do conteúdo de gordura visceral pelo consumo adequado de nutrientes e a prática de exercícios físicos.

Diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) é uma disfunção metabólica de múltipla etiologia caracterizada por hiperglicemia crônica resultante da deficiência na secreção ou ação da insulina. Na prática clínica, o DM assume-se majoritariamente sob a forma de diabetes tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2). Numa distinção simplista, o DM1 resulta de uma destruição das células beta pancreáticas na decorrência de fenômenos autoimunes ou idiopáticos, e o DM2 parece variar entre um estado de insulino-resistência predominante com déficit insulínico relativo e um predomínio do defeito secretor com insulino-resistência associada (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014)

No DM1 ocorre uma destruição crônica das células beta pancreáticas mediada por células como linfócitos T e macrófagos. O processo de autodestruição se inicia meses a anos antes do diagnóstico clínico da doença, onde cerca de 70 a 90% das células já podem ter sido afetadas logo após os

primeiros sintomas de hiperglicemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014; VOLTARELLI et al., 2009).

O DM2 é responsável por 90% dos casos e está associado às complicações micro e macrovasculares de elevada mortalidade. É diagnosticado mais comumente em pessoas com idade acima de 30 anos, no entanto, atualmente tem sido frequente em jovens e crianças. Os indivíduos com maior risco de desenvolvimento de DM2 incluem aqueles com glicemia de jejum alterada, tolerância diminuída à glicose e especialmente com as duas condições combinadas (SOUZA et al., 2012)

Segundo informações do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, o diabetes aparece como a sexta causa primária de internações hospitalares e contribui de forma significativa (30%-50%) para outros fatores causais de internamento, tais como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, colecistopatia, acidente vascular cerebral, esteatose hepática não alcoólica e hipertensão arterial (LYRA et al., 2010).

A importância do DM se encontra tanto por sua frequência e gravidade quanto pela perspectiva no desenvolvimento de complicações crônicas. No meio científico, a observação dessas patologias por biomarcadores séricos tem se demonstrado eficaz, visto que diversos processos patológicos envolvem enzimas e substratos que podem ser identificados no soro ou plasma sanguíneo. As concentrações de creatinina e albumina têm sido utilizadas para monitorar disfunções renais (VISWANATHAN et al., 2004). Complicações hepáticas podem ser avaliadas através de enzimas como aspartato amino transferase e alanina amino transferase, relacionadas com a gliconeogênese, acúmulo de gordura hepática e estresse oxidativo (EL-HAMID; ISMAIL, 2010; SCHINDHELM et al., 2006). Outros marcadores de patologias cardiometabólicas como colesterol total, fração LDL, HDL e triglicérides também são amplamente usados (GABRIEL DE LADE et al., 2016; LEE; KANG, 2015; LIU et al., 2015; NOH et al., 2015; ZACCARDI et al., 2015).

Epidemiologia da Obesidade e Diabetes

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016) a obesidade mundial mais que dobrou desde 1980. Em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos

acima de 18 anos estavam com sobrepeso e 600 milhões desses eram obesos, correspondendo respectivamente a 39% e 13% da população mundial. Além disso, dados dessa mesma organização demonstraram que 42 milhões de crianças com menos de cinco anos estavam com sobrepeso.

Essa patologia hoje é reconhecida como um sério problema em países onde a tecnologia e a economia estão mais avançadas como nos Estados Unidos, onde no ano de 2014 a maioria dos estados apresentaram índices de obesidade populacional acima de 25% (CDC, 2015), e os custos anuais com tratamento chegaram a 190,2 bilhões de dólares por ano ou 20,6% dos gastos anuais com saúde (GARVEY et al., 2014).

No entanto, nos países em desenvolvimento como o Brasil, esse avanço também pode ser notado. Dados nacionais fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) através da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), no período de 2008/2009, demonstraram que o sobrepeso e a obesidade são encontrados de maneira equilibrada nas diferentes regiões do país, e não se diferem significativamente quanto às classes econômicas, áreas urbanas e rurais.

Os dados da população adulta acima de 20 anos de idade apresentaram elevadas prevalências de excesso de peso e obesidade, bem como um aumento nas últimas décadas. Nos homens, o excesso de peso em 1974-1975 era de 18,5%, passou para 29,9% em 1989; 41,4% em 2002-2003, chegando a 50,1% em 2008-2009. Nas mulheres, o excesso de peso era de 28,7% em 1974-1975, aumentou para 41,4% em 1989, apresentou uma pequena queda (40,9%) em 2002-2003, chegando a 48,0% em 2008-2009.

A obesidade em adultos foi na ordem de 14,8%, sendo menor nos homens do que nas mulheres. Para os homens, em 1974-1975, o valor foi de 2,8%, subindo para 12,4% em 2008-2009. Nas mulheres, esse número passou de 8,0% em 1974-1975 para 16,9% em 2008-2009.

Na terceira idade, o excesso de peso foi quantificado em 60,7% na faixa etária de 55 a 64 anos, 56,2% para 65 a 74 anos, e 48,6% a partir de 75 anos. Na obesidade, a faixa etária com maior prevalência foi de 55 a 64 anos com 21,3%, seguida por 65 a 74 anos (17,9%) e mais de 75 anos (15,8%).

Os resultados acima refletem negativamente no orçamento público nacional em saúde. Em 2011, os gastos atribuídos à obesidade totalizaram R\$

487,98 milhões, representando 1,9% dos recursos aplicados à saúde de média e alta complexidade. Além do mais, tratamentos invasivos como cirurgia bariátrica custaram R\$ 31,5 milhões nesse mesmo ano, que somados a obesidade totalizaram um gasto total para o Sistema Único de Saúde de aproximadamente meio bilhão de reais (OLIVEIRA, 2013).

Estima-se que 382 milhões de pessoas são diabéticas e esses números deverão atingir 471 milhões em 2035. Os custos globais dessa patologia em 2010 foram de US\$ 376,0 bilhões, e em 2014, US\$ 612 bilhões (MILECH et al., 2016). Sem intervenções preventivas, o risco de um indivíduo com tolerância à glicose diminuída desenvolver DM2 em 10 anos é de 50% (TUOMILEHTO; BAHIJRI, 2016).

A Federação Internacional de Diabetes (2015) aponta que um em cada 11 adultos foram diagnosticados com diabetes no mundo em 2015. As projeções para 2040 apontam que esse número será um em cada 10, e a maioria dessas pessoas se encontram em países de pequeno, médio porte e em desenvolvimento.

Essa patologia mata uma pessoa a cada seis segundos no mundo. Nas Américas do Sul e Latina em 2014, 247.500 adultos morreram devido ao diabetes (122.100 homens e 125.400 mulheres), sendo 42,7% com faixa etária inferior a 60 anos. O Brasil apresentou o maior número de pessoas com DM (14,3 milhões) em 2015, e as projeções para 2040 sugerem atingir 23 milhões de pessoas, o que pode justificar os altos índices de óbitos (130.700) e elevados custos nessa região (USD 21,8 bilhões). A prevalência estimada em 2015 para a faixa etária entre 20-79 anos foi de 10-12%, predominante no gênero feminino (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

Atividade Física, Exercício Físico e Sedentarismo

Atividade física é definida como toda ação muscular que gera um gasto energético acima da taxa metabólica basal. Exercício físico é uma atividade física planejada visando um objetivo, como por exemplo, saúde ou estética (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985).

O exercício físico é uma atividade física regular e estruturada, executada com propósitos específicos de melhorar algum aspecto da saúde ou preparação

física (SEABRA et al., 2008), e compete ao profissional de educação física seu planejamento, organização, supervisão e orientação das sessões específicas de exercícios físicos ou práticas corporais diversas (Resolução CONFEF Nº 46/2002).

O sedentarismo é a terminologia utilizada para descrever ações de baixo gasto energético, que pode ser exemplificado pelo tempo que o indivíduo passa sentado no trabalho, em casa ou no lazer (TREMBLAY et al., 2010). Estudiosos têm alertado que esse estilo de vida, hoje aderido por diversos grupos populacionais (incluindo crianças e jovens) contribui significativamente para o desenvolvimento e agravamento das doenças crônico-degenerativas (OWEN et al., 2012).

Chau et al. (2013) em um estudo epidemiológico buscaram encontrar uma relação entre o comportamento sedentário e a mortalidade por doenças cardiometabólicas. Foram avaliados 50.917 adultos divididos em quatro grupos de acordo com o tempo em que passavam sentados: menos que 4, de 4 a 7, entre 7 e 10 e mais que 10 horas. Após comparar os grupos, os autores concluíram que quanto maior o tempo sentado, maiores as chances de morte por essas patologias.

Henson et al. (2013) examinaram a relação entre o tempo sedentário e biomarcadores de saúde cardiometabólica em 878 indivíduos com risco de desenvolverem DM2. Os autores encontraram fortes associações entre o sedentarismo e maiores concentrações séricas de glicose duas horas pós-prandial e triacilglicerol, e ainda, uma relação inversa desse comportamento com o HDL-colesterol.

Esses achados justificam a atenção das organizações médico-científicas com o sedentarismo e/ou inatividade física, reconhecidos como um dos maiores problemas de saúde pública da sociedade moderna (SEABRA et al., 2008).

Bioenergética do Exercício Físico

O corpo humano depende da produção de energia em todas as atividades e até mesmo em repouso, na manutenção de processos vitais. Os substratos são provenientes da ingestão alimentar, composta por macro

(carboidratos, proteínas e lipídeos) e micronutrientes (vitaminas e minerais). Os macronutrientes, armazenados no organismo em estoques energéticos na forma de glicogênio ou no tecido adiposo branco, são necessários para utilização, renovação e transformação da energia química em energia mecânica, e permitem a execução de tarefas diárias como os movimentos propriamente ditos (ARAÚJO; HERDY; STEIN, 2013).

A formação de novas moléculas e conversão de uma forma de energia em outra obedecem às leis da termodinâmica (BENETTI, 2013) e são mediadas por uma série de reações químicas realizadas por diversas enzimas.

A moeda energética do corpo humano é a molécula de adenosina trifosfato (ATP). Seus estoques são limitados, sendo necessária sua ressíntese, que é didaticamente dividida em duas vias: anaeróbia e aeróbia. A primeira é mais rápida, menos eficiente e predominante em atividades de curta duração e alta intensidade, e a segunda mais lenta e eficiente, predominante em atividades submáximas e prolongadas (WESTERBLAD; BRUTON; KATZ, 2010).

Via Anaeróbia Alática

Também denominado metabolismo ATP-CP, é a via de fornecimento de energia mais rápida para as células. Esse sistema utiliza o fosfato de alta energia associado à creatina para a formação de ATP (WESTERBLAD; BRUTON; KATZ, 2010).

A creatina é um aminoácido encontrado em alimentos de origem animal e também sintetizado endogenamente através dos aminoácidos glicina e arginina. Esse mecanismo de produção de energia por intermédio da fosfocreatina é predominante em esportes de alta intensidade e curta duração, que requerem alto fornecimento de energia em curto prazo. A capacidade de refazer o ATP por essa via é extremamente curta, mas essencial na manutenção das concentrações de ATP/ADP na célula. Dessa forma, se a demanda energética continua após o esgotamento desse sistema, outras vias energéticas começam a ser predominantemente utilizadas (FRIEDMAN, 1960).

Via Anaeróbia Láctica

O processo de glicólise anaeróbia envolve a degradação incompleta de carboidratos. Esse processo é mais complexo do que a formação de ATP do sistema fosfagênio, composto por reações enzimáticas que contribuem para a formação do piruvato e, posteriormente no exercício físico, do subproduto conhecido como lactato (FLAMHOLZ et al., 2013).

No exercício físico, este substrato é essencial para o trabalho muscular e a ativação do metabolismo das gorduras. A via glicolítica pode ser ativada pela fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato ou pela degradação do glicogênio muscular e/ou hepático, sendo o primeiro caso denominado glicólise, e o segundo glicogenólise. Em casos extremos de diminuição dos níveis circulantes de glicose, é possível sintetizá-la por meio de fontes que não são carboidratos, como a partir dos aminoácidos cetogênicos, glicerol e lactato, processo denominado gliconeogênese (WESTERBLAD; BRUTON; KATZ, 2010).

Via Aeróbia

O metabolismo aeróbio é assim denominado por utilizar moléculas de oxigênio comoceptor final na cadeia respiratória de transporte de elétrons na crista mitocondrial. A maior contribuição glicídica desse metabolismo é proveniente do glicogênio muscular, todavia, a contribuição da glicose extracelular para a produção oxidativa de ATP aumenta com a duração da atividade (SPRIET; WATT, 2003).

A energia proveniente dos lipídios é derivada dos ácidos graxos, estocados na forma de triacilglicerol nos adipócitos. A contribuição relativa dessas duas fontes energéticas depende da intensidade do exercício físico e nível de *performance* do indivíduo (SAHLIN; TONKONOGI; SODERLUND, 1998).

Ainda, outro substrato que também pode ser utilizado são os aminoácidos, derivados da degradação proteica do músculo esquelético. Entretanto, essa contribuição é pequena quando comparada as outras fontes

energéticas, principalmente se houver um suporte adequado de carboidratos (LEMON; MULLIN, 1980).

Exercício Físico no Tratamento do Diabetes Tipo 2

A utilização do exercício físico para controlar e prevenir o DM é amplamente difundida por sua ação hipoglicemiante, efeitos na redução da gordura corporal (MAGHBOOLI et al., 2014) e participação efetiva em outras comorbidades associadas. Alguns dos benefícios provêm de alterações bioquímicas (KNIGHTS et al., 2014; LOPRINZI; ABBOTT, 2014), melhora do sistema cardiovascular, aumento da massa muscular esquelética (NAYLOR et al., 2016) e maior sensibilidade celular à insulina pela translocação do transportador de glicose em tecidos insulino-dependentes (RICHTER; HARGREAVES, 2013b).

O treinamento aeróbio melhora a sensibilidade à insulina por meio da atuação direta nas vias de sinalização, simultaneamente à captação de glicose pelo músculo esquelético de forma independente a insulina, possivelmente pela via da AMPK. Em adição, um outro mecanismo relacionado a oxidação de lipídios tem sido proposto como fator de diminuição da RI (MARGOLIS; PASIAKOS, 2013).

Um estudo conduzido por Marinho et al. (2014) avaliou a sensibilidade à insulina em camundongos que praticavam duas diferentes intensidades de exercício físico (natação por uma hora com ou sem sobrecarga de 5% do peso corporal). De acordo com os resultados obtidos, ambos os protocolos foram suficientes para melhorar a sensibilidade à insulina.

O estudo de Liu et al. (2015) avaliou a intervenção em indivíduos diabéticos com dieta controlada de forma isolada ou associada ao exercício físico por 12 semanas. Os resultados demonstraram uma redução mais acentuada para o segundo grupo na concentração sérica de triacilglicerol, colesterol total e LDL, além de um aumento na fração HDL. Resultados semelhantes também foram encontrados por Lee e Kang (2015) após 20 semanas de treinamento aeróbio ou de força.

Estudos da eficácia do exercício físico na prevenção e melhora da sensibilidade à insulina são concretos, (LOPRINZI; ABBOTT, 2014;

MAGHBOOLI et al., 2014; MARINHO et al., 2014; SOUZA et al., 2012), entretanto, o estabelecimento de programas de treinamento e de guias práticos para o manejo adequado na RI e no DM2 não têm sido sugeridos num consenso quanto à intensidade e duração do exercício físico, bem como ainda são poucas as evidências comparando essas modulações em portadores dessas patologias.

Efeito Agudo e Crônico do Exercício Físico

Existem três possibilidades de regulação da captação de glicose pelo músculo esquelético: A disponibilidade, permeabilidade e fluxo intracelular desse substrato (ROSE; RICHTER, 2005). Esse controle depende da intensidade e duração do esforço, de forma que intensidades elevadas necessitam de uma maior metabolização de carboidratos (BORGHOUTS et al., 2002).

O exercício agudo promove uma hiperglicemia inicial que é controlada pela atividade do sistema neuroendócrino (glucagon, adrenalina e noradrenalina). Ocorre também uma translocação dos transportadores de glicose no músculo esquelético (GLUT-4) para a membrana celular, que promovem uma maior captação mesmo com baixos níveis de insulina, devido à ação enzimática da AMPK e ativação da via Cálcio-Calmodulina (RICHTER; HARGREAVES, 2013b).

Uma única sessão de exercício físico pode promover efeitos benéficos na pressão arterial pelo aumento da atividade do óxido nítrico e de componentes ligados a caliceína (MOTTA et al., 2010), reduzindo a resistência vascular periférica, pressão arterial e conseqüentemente o risco de eventos cardiovasculares.

Esse estresse metabólico também é capaz de aumentar a oxidação de carboidratos durante o exercício. Por conseqüência, o consumo de oxigênio após a atividade é elevado, o que sugere uma maior oxidação de lipídios e tolerância aos carboidratos. A concentração glicêmica diminui nas duas até 72 horas seguintes, dependendo da intensidade do exercício. Esses efeitos agudos são extremamente importantes para o paciente com diabetes, pois levam a redução da pressão arterial, glicemia e lipídemia (ASANO et al., 2014).

As adaptações à prática frequente de exercícios físicos (crônicas) envolvem os efeitos anti-inflamatórios diretos (produção de miocinas) e indiretos (redução no tamanho dos adipócitos, regulação da secreção de adipocinas) (STANFORD; MIDDELBEEK; GOODYEAR, 2015), bem como melhora da função e biogênese mitocondrial, expressão gênica dos transportadores de glicose (STANFORD; GOODYEAR, 2014) e redução da pressão arterial (PEDERSEN; SALTIN, 2015).

Efeito da Intensidade do Exercício

Buscando evidenciar a dose-resposta ao exercício físico em relação ao volume e intensidade, o estudo de Gay, Buchner e Schmidt (2016) avaliou indivíduos com baixo, moderado ou alto risco de desenvolver diabetes tipo dois, baseado no IMC e idade. Os autores constataram através de acelerômetro que o grupo de baixo risco realizava mais passos em intensidade moderada intercalados por intensidade leve do que os grupos moderado e alto. Além disso, ressaltaram que a maioria dos indivíduos de baixo risco realizava essa atividade por menos de 10 minutos, sugerindo que fracionar o exercício físico pode trazer melhores resultados do que realizá-lo continuamente, provavelmente por uma maior frequência de exposição aguda a efeitos próximos da ação insulínica promovidos pela contração muscular, gasto de ATP e liberação de cálcio.

O estudo de Delevatti et al. (2016) avaliou em seres humanos a prática de corrida em meio aquático ou terrestre no limiar anaeróbico. O protocolo consistiu em 45 minutos três vezes na semana, por três meses. Os resultados foram semelhantes entre os dois grupos, e quando comparado pré e pós-experimento houve redução da concentração sérica de HBA1c, glicose em jejum, triglicérides, renina e angiotensina II, o que supõe melhor controle do metabolismo glicêmico, lipídico e da resistência vascular periférica.

O estudo de Jenkins e Hagberg (2011) avaliou em indivíduos normoglicêmicos e pré-diabéticos o efeito de 12 semanas de exercício físico aeróbico (50% do VO₂ máximo; 20 minutos) três vezes por semana, com aumento progressivo de 5% do VO₂ máximo e 5 minutos a cada quatro

semanas. Após a intervenção, o grupo pré-diabético reduziu concentração de insulina, glicose em jejum e pós-prandial.

O estudo de Ramos et al. (2016) avaliou 69 indivíduos com síndrome metabólica divididos em dois: Treinamento moderado cinco vezes por semana por 30 minutos a 60-70% da frequência cardíaca máxima; treinamento intenso com diferentes volumes (um ou quatro tiros) a 85-95% da frequência cardíaca máxima três vezes por semana. Embora o grupo que realizou o treinamento intenso com mais tiros tenha sido o único que melhorou a qualidade da sinalização insulínica, os resultados foram semelhantes.

Quando um indivíduo diabético pratica exercício físico em intensidade moderada a vigorosa, a quantidade de glicose utilizada por tecidos periféricos supera a gliconeogênese hepática, reduzindo a concentração de glicose sérica e por consequência a de insulina, minimizando também o risco de hipoglicemia pós exercício (PARK; LEE, 2015).

Connolly et al. (2016) avaliaram a influência da intensidade do exercício físico natação em mulheres inativas na pré-menopausa utilizando dois protocolos: treino intenso com seis a 10 tiros máximos de 30 segundos por dois minutos de descanso passivo; treinamento leve com duração de uma hora. Os autores concluíram que apenas o protocolo intenso reduziu a concentração de insulina em jejum e concentrações de glicose e insulina durante o teste de tolerância à glicose.

Recentemente, estudiosos avaliaram 28 indivíduos com sobrepeso/obesidade e diabéticos tipo dois divididos em grupo controle ou exercício intenso. O protocolo consistiu em tiros a 90-100% da frequência cardíaca de reserva (30s) com descanso ativo a 70% (120s), aumentando a quantidade de oito para 10 tiros progressivamente até as 16 semanas de duração (ALVAREZ et al., 2016). Esse protocolo foi eficiente em reduzir a concentração de glicose em jejum e HBA1c. Em adição, também foi encontrado melhora no perfil lipídico, pressão arterial, *performance* e composição corporal.

Os guias de prática clínica para hiperglicemia e DM2 tipicamente recomendam exercícios físicos de intensidade leve à vigorosa, acumulando cerca de 150 minutos (COLBERG et al., 2010) em três a cinco dias na semana. Apesar disso, o comportamento sedentário ainda predomina, muitas vezes associado à falta de tempo, principalmente por indivíduos na terceira idade

(JUSTINE et al., 2013), fato que justifica o interesse na relação tempo/eficiência de diferentes volumes e intensidades do exercício físico.

OBJETIVO

Geral

Verificar os efeitos do exercício físico crônico em meio aquático, leve e intenso, no metabolismo de ratos submetidos ao consumo de D-Frutose.

Específicos

Identificar em ratos controle e submetidos ao consumo de frutose, os efeitos do exercício crônico em diferentes intensidades sobre os seguintes parâmetros:

- Evolução do peso corporal e consumo hídrico
- Peso relativo (g/100g de peso corporal) dos tecidos adiposos retroperitoneal (RET) e epididimal (EPI), fígado (FIG) e músculo gastrocnêmio (GAST);
- Concentrações séricas de albumina, proteínas totais, uréia, creatinina, glicose sérica, colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, transaminase glutâmica oxalacética e transaminase glutâmica pirúvica.

METODOLOGIA

Animais

Todos os procedimentos deste trabalho de pesquisa foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética Institucional (CEPA/UFMT), processo nº 23108.097744/2015-21 (Parecer Anexo). Os ratos da linhagem Wistar (n=65) foram disponibilizados pelo Biotério Central da Universidade Federal de Mato Grosso, receberam água e alimentação comercial (Nuvilab®) “ad libitum” e foram mantidos em temperatura constante de $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ e ciclo de luz controlado (12 horas claro/escuro) até completarem 12 semanas de vida, quando foram distribuídos em seis grupos experimentais:

- Ratos CS (n=8) – Ratos Controle Sedentários – ratos tratados com dieta comercial (Nuvilab®) e água “ad libitum” e mantidos sedentários;
- Ratos CE2 (n=12) – Ratos Controle Exercício Leve – ratos tratados com dieta comercial (Nuvilab®) e água “ad libitum” e submetidos ao protocolo de exercício com 2% de sobrecarga;
- Ratos CE6 (n=13) – Ratos Controle Exercício Intenso – ratos tratados com dieta comercial (Nuvilab®) e água “ad libitum” e submetidos ao protocolo de exercício com 6% de sobrecarga;
- Ratos FS (n=8) – Ratos Frutose Controle – ratos tratados com dieta comercial (Nuvilab®) “ad libitum”, submetidos ao consumo de frutose a 20% na água e mantidos sedentários;
- Ratos FE2 (n=12) – Ratos Frutose Exercício Leve – ratos tratados com dieta comercial (Nuvilab®) “ad libitum”, submetidos ao consumo de frutose a 20% na água e ao protocolo de exercício com 2% de sobrecarga;
- Ratos FE6 (n=12) – Ratos Frutose Exercício Intenso – ratos tratados com dieta comercial (Nuvilab®) “ad libitum”, submetidos ao consumo de frutose a 20% na água e ao protocolo de exercício com 6% de sobrecarga.

Protocolo de exercício físico

O exercício crônico em meio aquático foi realizado cinco vezes por semana para os grupos 2% (CE2 e FE2) e três vezes por semana para os grupos 6% (CE6 e FE6), durante 12 semanas, em tanques individuais (50 cm de altura x 30 cm de diâmetro) com temperatura da água mantida entre 32-36 C° e trocada diariamente. As sessões iniciais de exercício foram realizadas da seguinte forma: 30 minutos no 1º e 2º dia, 45 minutos no 3º dia e 60 minutos no 4º e 5º dia. Na 1ª semana não foi aplicada carga, porém nas semanas subsequentes até o final do protocolo de treinamento, o exercício foi realizado durante 60 min com sobrecarga adicional de 2% do peso corporal atada à cauda. Nos grupos com maior sobrecarga (6%), foi realizado o exercício de natação por 15 min subdivididos em 03 séries de 5 minutos ativo e 1 minuto passivo. Para esse fim, no 1º e 2º dia não foi utilizada sobrecarga corporal, posteriormente sendo adicionada diariamente 1% a cada sessão, até o limite

de 6%. Durante o tempo que os ratos estiveram realizando o exercício, foram retirados suprimentos de água e ração dos animais sedentários.

Solução Oral de Frutose 20%

Os ratos foram tratados com D-Frutose (C₆H₁₂O₆) – (Dinâmica®) a partir de 90 dias de vida até o final do período experimental, diluída na água em solução a 20% (200g de D-Frutose para 1000mL de água).

Consumo Hídrico, Evolução do Peso Corporal e Glicemia

O consumo hídrico de 24 horas foi determinado semanalmente e expresso em mililitros (mL). A evolução do peso corporal foi apresentada como percentual (%) em comparação ao peso inicial. As medidas glicêmicas realizadas no decorrer do período experimental, com os animais vivos, foram realizadas através do glicosímetro G-Tech Free 1.

Eutanásia dos animais e Coleta de Amostras

Após serem anestesiados com éter etílico e decapitados por guilhotina (Insight®), foram coletados e pesados o tecido adiposo retroperitoneal (RET), tecido adiposo epididimal (EPI), fígado (FIG) e músculo gastrocnêmio (GAST). O sangue foi coletado, centrifugado e o soro utilizado para determinação dos parâmetros bioquímicos.

Análises Bioquímicas do Soro

As análises bioquímicas foram realizadas a partir das amostras de soro obtidas após centrifugação, as quais foram imediatamente aliquotadas em volumes apropriados para cada dosagem. As análises foram realizadas no Laboratório Niquefarma, do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário do Araguaia. Todos os metabólitos e enzimas foram analisados em triplicata utilizando reagentes comerciais padronizados (Bioclin®Quibasa Química Ltda. – Belo Horizonte/MG), com auxílio de aparelho espectrofotométrico (Modelo UV-mini

1240 da marca SHIMATZU). Foi utilizada a média dos valores obtidos nas triplicadas.

Albuminemia

Para dosagem dos níveis plasmáticos de albumina, o princípio da reação colorimétrica é dado “pelo erro proteico dos indicadores”, ao passo que em presença de albumina o verde de Bromocresol forma um complexo corado, que exibe um espectro de absorção diferente do corante no seu estado livre, permitindo, assim, a dosagem de albumina. A leitura foi realizada em leitor de microplacas para teste de Elisa (Modelo EspectraMax® 190 UV-Vis da marca Molecular Devises) à absorvância de 630 nm (linearidade do teste= 6,0 g/dL).

Glicemia

Para a determinação da glicemia, utilizou-se o teste enzimático colorimétrico (glicose oxidase). Nesse ensaio, o peróxido de hidrogênio reage com a 4-aminoantipirina e fenol, formando uma reação com coloração similar à concentração de glicose. A leitura foi realizada em leitor de microplacas para teste de Elisa (Modelo EspectraMax® 190 UV-Vis da marca Molecular Devises) à absorvância de 505 nm (linearidade do teste= 500 mg/dL). A

Colesterol total

A determinação do colesterol total se deu pelo teste colorimétrico enzimático. Os ésteres de colesterol são hidrolisados pela enzima lipoproteína lipase, formando colesterol livre e ácidos graxos. O colesterol livre mais oxigênio é então hidrolisado a colesterol 3-ona e peróxido de hidrogênio; o peróxido de hidrogênio, por sua vez, reage com a 4-aminoantipirina e fenol, formando cor similar à concentração de colesterol total. Sua leitura foi realizada em leitor de microplacas para teste de Elisa (Modelo EspectraMax® 190 UV-Vis da marca Molecular Devises) à absorvância de 505 nm (linearidade do teste= 500 mg/dL).

Colesterol HDL

O método enzimático foi utilizado para determinação do Colesterol HDL. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de muito baixa densidade (VLDL)

sofrem precipitação pela ação de uma mistura de ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio. Posteriormente, por meio da centrifugação, as lipoproteínas de alta densidade (HDL) ficam ligadas ao colesterol e são determinadas no sobrenadante. Os resultados foram determinados utilizando leitor de microplacas para teste de Elisa (Modelo SpectraMax[®] 190 UV-Vis da marca Molecular Devices) à absorvância de 500 nm (linearidade do teste= 600 mg/dL).

Triglicerídeos

Para a determinação dos triglicerídeos utilizou-se o teste enzimático colorimétrico. Os triglicerídeos séricos sofrem ação da lipoproteína lipase liberando ácidos graxos e glicerol; o glicerol, então, sofre ação da enzima glicerol quinase formando o glicerol 3-fosfato que, na presença de O₂, sofre reação da enzima glicerol fosfato oxidase dehidroxiacetona formando fosfato e peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio + aminoantipirina + clorofenol reagem com a peroxidase gerando um cromógeno cereja cuja intensidade de cor é proporcional a concentração de triglicérides, a qual foi lida em leitor de microplacas para teste de Elisa (Modelo SpectraMax[®] 190 UV-Vis da marca Molecular Devices) à absorvância de 500 nm (linearidade do teste= 900 mg/dL).

Proteínas totais

Para a determinação das concentrações séricas de proteínas totais utilizou-se o teste colorimétrico pelo método do biureto. Esse método consiste na reação das ligações peptídicas (-CONH-) com íons cúpricos formando um complexo violeta proporcional ao teor de proteína do meio, o qual foi lido em leitor de microplacas para teste de Elisa (Modelo SpectraMax[®] 190 UV-Vis da marca Molecular Devices) à absorvância de 545 nm (linearidade do teste= 12 g/dL).

Uréia

A determinação da ureia sérica foi realizada pelo método cinético, o qual se dá pela ação das ureases formando NH₃ e CO₂; o segundo passo é a ação da enzima glutamato desidrogenase com o NH₃ e α-cetoglutarato, que oxida o

NADH em NAD^+ . O tempo de oxidação de NADH em NAD^+ é proporcional à concentração de ureia sérica. A leitura foi realizada em dois tempos utilizando cubeta termostaticada à 37°C em aparelho espectrofotômetro (Modelo UV-mini 1240 da marca SHIMATZU) à absorvância de 340 nm (linearidade da reação = 300 mg/dL).

Creatinina

A concentração de creatinina foi obtida pelo teste colorimétrico cinético, onde a creatinina reagiu com o picrato alcalino em meio tamponado formando um cromógeno amarelo com absorvância proporcional à concentração de creatinina. A leitura foi realizada em dois tempos utilizando cubeta termostaticada à 37°C em aparelho espectrofotômetro (Modelo UV-mini 1240 da marca SHIMATZU) à absorvância de 510 nm (linearidade da reação= 10 mg/dL).

Atividade da Aspartato Amino Transferase (AST)

A determinação da concentração de aspartato amino transferase (AST) sérica foi realizada pelo método cinético. A AST catalisa a transferência de grupos amina para o α -cetoglutarato formando oxalacetato e glutamato. O oxalacetato na presença da enzima malato desidrogenase é convertido a malato e o NADH oxida-se a NAD. A velocidade da reação é proporcional à atividade da AST. A leitura foi realizada utilizando cubeta termostaticada à 37°C em aparelho espectrofotômetro (Modelo UV-mini 1240 da marca SHIMATZU) à absorvância de 340 nm (linearidade da reação = 260 U/L).

Atividade da Alanina Amino Transferase (ALT)

A determinação da concentração de alanina amino transeferase (ALT) sérica foi realizada pelo método cinético. A ALT catalisa a transferência de grupos amina para o α -cetoglutarato formando oxalacetato e piruvato. O oxalacetato na presença da lactato desidrogenase é convertida a lactato e o NADH oxida-se a NAD. A velocidade da reação é proporcional a atividade da ALT. A leitura foi realizada utilizando cubeta termostaticada à 37°C em aparelho espectrofotômetro (Modelo UV-mini 1240 da marca SHIMATZU) à absorvância de 340 nm (linearidade da reação = 260 U/L).

Análise estatística

Os resultados foram apresentados em média \pm desvio padrão. O tratamento dos dados foi composto por teste de normalidade e análise de variância (ANOVA), com pós-teste de Tukey considerando como diferença significativa $p < 0,05$.

RESULTADOS

No início do experimento os animais apresentaram valores semelhantes de peso corporal. Não foram encontradas diferenças significantes quanto ao ganho de peso durante o período experimental (Figura 1)

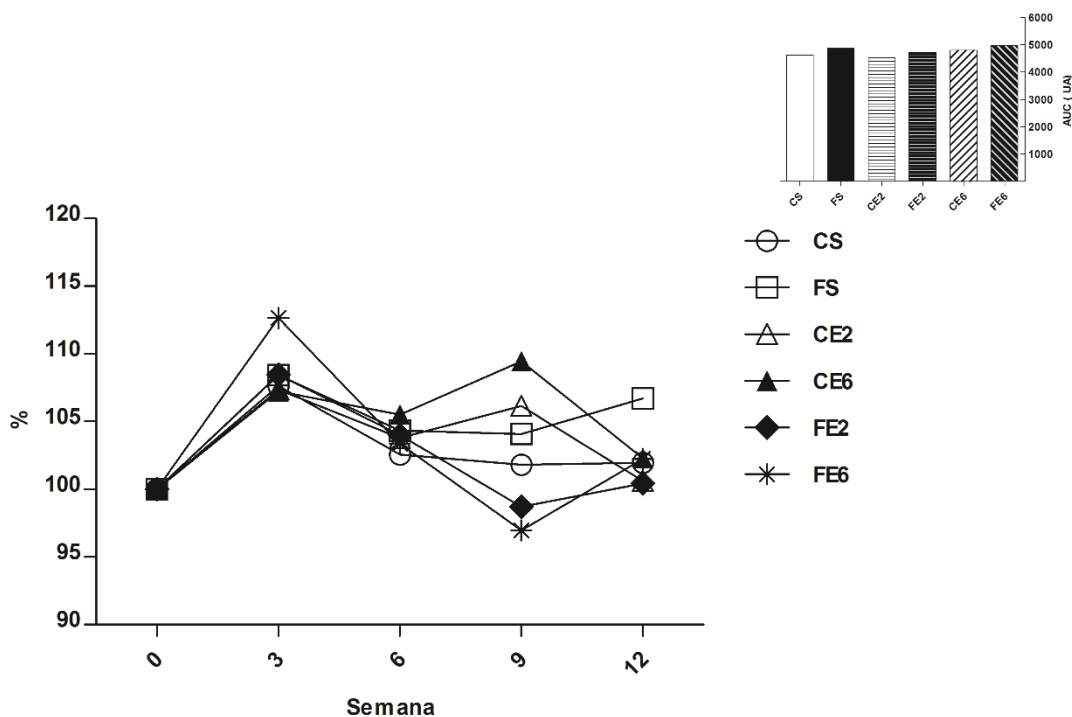


Figura 1: Ganho percentual (%) de peso corporal e área sob a curva (AUC) dos grupos controle sedentário (CS), exercitados (CE2 e CE6) e dos animais tratados com frutose sedentários (FS) e exercitados (FE2 e FE6). Foram apresentados os dados da evolução corporal a cada 3 semanas (21 dias).

A figura 2 mostra que os grupos tratados com solução oral de D-frutose (FS, FE2 e FE6) apresentaram aumento no consumo hídrico em relação ao

grupo controle (CS). Além disso, o exercício intenso também provocou aumento no consumo de água dos animais, independente do consumo de D-frutose (CE6).

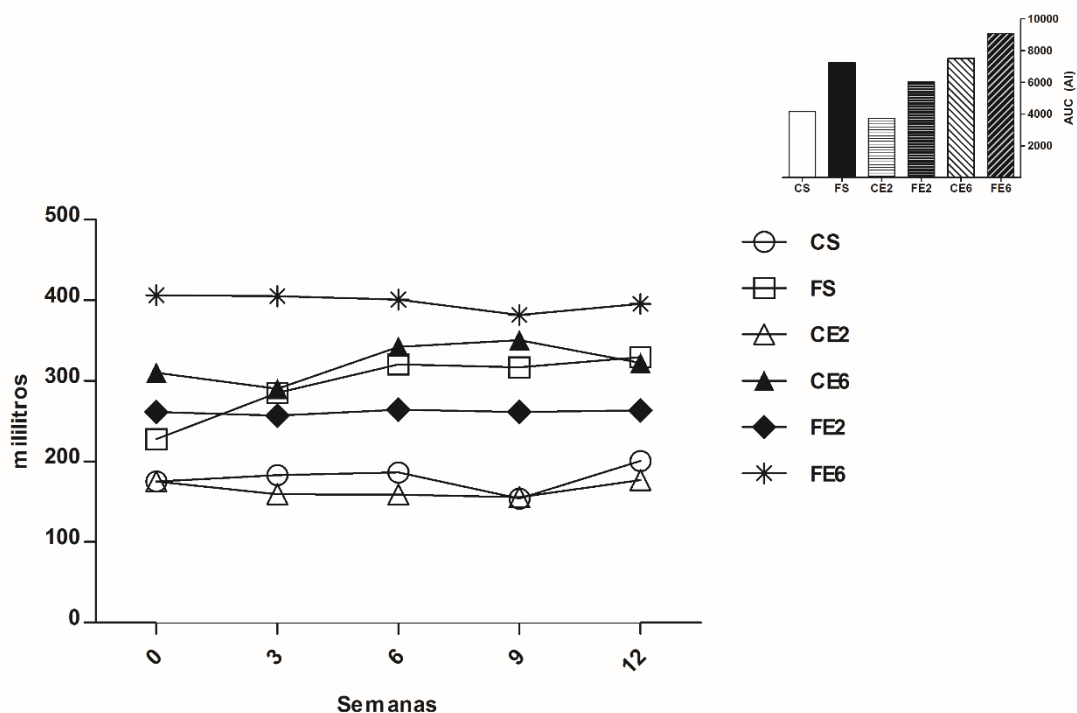
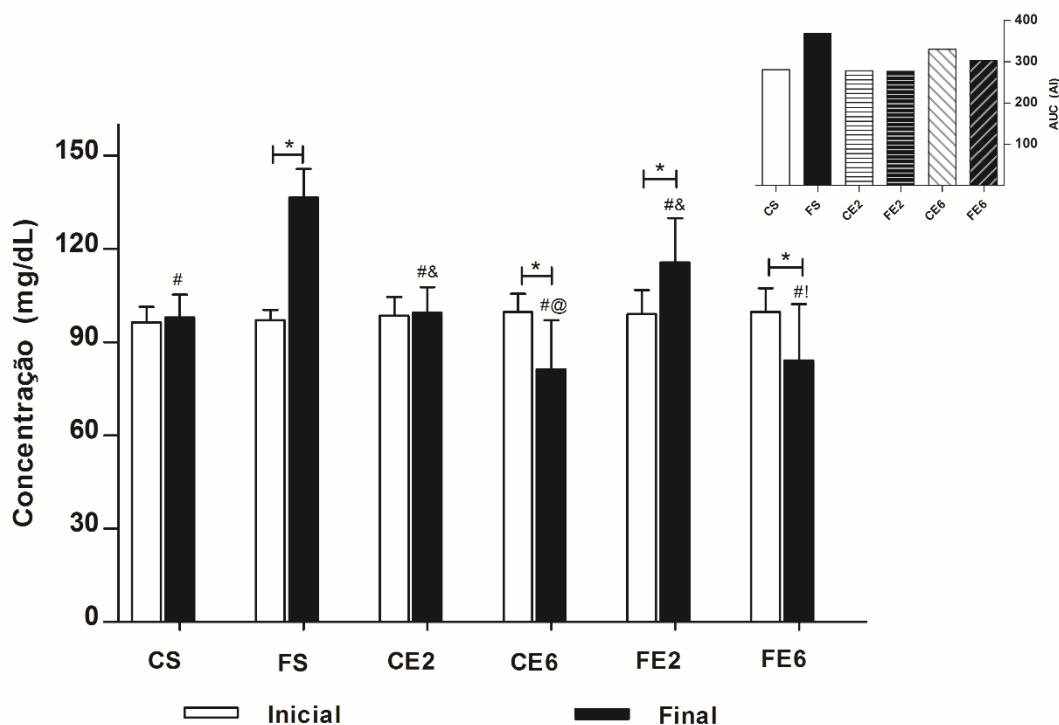


Figura 2: Consumo hídrico médio em mililitros (ml) e área sob a curva (AUC) dos grupos controle sedentário (CS), exercitados (CE2 e CE6) e dos animais tratados com frutose sedentários (FS) e exercitados (FE2 e FE6). Foram apresentados os dados do consumo hídrico a cada 3 semanas (21 dias).

As medidas glicêmicas estão apresentadas na Figura 3. O tratamento com frutose a 20% elevou a glicemia no grupo sedentário (FS). O exercício físico foi efetivo em reduzir a hiperglicemia induzida pela frutose (FE2 e FE6). Nos grupos CE6 e FE6, o exercício de natação com 6% de sobrecarga corporal diminuiu a glicemia pós-período experimental quando comparado ao período pré-treinamento. Embora tenha apresentado valores inferiores ao grupo FS ($p < 0,05$), o exercício leve, com 2% de sobrecarga corporal (FE2), não impediu a hiperglicemia induzida pela frutose pré e pós treinamento.



* inicial vs final; # vs frutose sedentário; @ vs controle exercício leve; & vs controle exercício intenso; ! vs frutose exercício leve.

Figura 3. Glicemia sérica (mg/dL) e área sob a curva (AUC) dos grupos controle sedentário (CS), exercitados (CE2 e CE6) e dos animais tratados com frutose sedentários (FS) e exercitados (FE2 e FE6), no dia anterior ao início do protocolo de exercício físico (inicial) e após o sacrifício dos animais (final). Valores representados como média \pm desvio padrão.

A Tabela 1 apresenta o peso relativo (g/100g peso corporal) do fígado, tecidos adiposos retroperitoneal (RET) e epididimal (EPI), músculo gastrocnêmio (GAST) e coração (COR). O peso do tecido hepático do grupo FS foi significativamente maior do que todos os outros grupos (CS, CE2, CE6, FE2 e FE6). O exercício físico intenso (FE6) impediu o aumento do peso do fígado induzido pela frutose, adaptação não demonstrada pelo exercício leve (FE2), embora o peso hepático neste grupo tenha sido menor que no grupo sedentário tratado com frutose (FS). Por outro lado, isoladamente, o exercício intenso (CE6) aumentou o peso do fígado em relação ao grupo controle (CS).

O consumo de frutose promoveu o acúmulo de tecidos adiposos retroperitoneal e epididimal nos ratos sedentários (CS vs FS; $p < 0,01$). O exercício físico não foi capaz de impedir o aumento do peso relativo induzido pela frutose neste tecido (FE2 e FE6).

O exercício intenso, isoladamente (CE6) ou associado ao consumo de frutose (FE6), provocou aumento no peso relativo do GAST. Por outro lado, o tratamento com frutose (CS vs FS), o exercício leve (CE2 vs CS), assim como a associação de ambos (FS vs FE2), não promoveram alterações no peso relativo deste tecido.

O peso relativo do COR foi maior no grupo sedentário que consumiu frutose quando comparado ao controle (CS vs FS; $p < 0,01$). Dos ratos que não receberam frutose e foram submetidos ao exercício físico, apenas o de alta intensidade apresentou aumento nesta variável (CS vs CE6; $p < 0,05$). Resultado inverso foi observado na associação da frutose ao exercício, onde o grupo frutose exercício leve apresentou aumento no peso relativo, comparado ao controle (CS vs FE2; $p < 0,05$).

Tabela 1: Peso relativo (g/100g peso corporal) do fígado, tecido adiposo retroperitoneal (RET) e epididimal (EPI), músculo gastrocnêmio (Gast) e coração (Cor) dos grupos controle sedentário (CS), exercitados (CE2 e CE6) e dos animais tratados com frutose sedentários (FS) e exercitados (FE2 e FE6). Valores representados como média \pm desvio padrão.

	Grupos Experimentais					
	CS	FS	CE2	CE6	FE2	FE6
Fígado	2,4 \pm 0,2	3,1 \pm 0,2*	2,5 \pm 0,1#&+	2,6 \pm 0,1*#	2,6 \pm 0,2*#@	2,6 \pm 0,1#
RET	0,8 \pm 0,2	1,6 \pm 0,6*	1 \pm 0,3#!	1 \pm 0,5#!	1,5 \pm 0,6*	1,3 \pm 0,3*@
EPI	1,1 \pm 0,2	1,5 \pm 0,4*	1 \pm 0,3#!	1,2 \pm 0,4#	1,7 \pm 0,6*&	1,5 \pm 0,4*@
Gast.	0,6 \pm 0,04	0,62 \pm 0,02	0,63 \pm 0,02&+	0,71 \pm 0,1*#	0,62 \pm 0,04&+	0,69 \pm 0,06*#
Cor.	0,30 \pm 0,01	0,34 \pm 0,02*	0,31 \pm 0,01#!	0,32 \pm 0,03*	0,33 \pm 0,02*	0,31 \pm 0,03#

* vs controle sedentários; # vs frutose sedentários; @ vs controle exercício leve; & vs controle exercício intenso; ! vs frutose exercício leve; + vs frutose exercício intenso.

A concentração sérica de colesterol total (Tabela 2) foi maior no grupo FS quando comparado ao CS ($p < 0,05$). A associação entre a frutose e o exercício intenso também elevou a concentração de colesterol total dos ratos (FE6 vs CS). Além disso, o grupo FS apresentou aumento na concentração sérica de triglicérides ($p < 0,05$). O exercício físico foi capaz de impedir esta

adaptação em todos os grupos estudados, isoladamente ou associado ao consumo de frutose (CE2, CE6, FE2, FE6).

A frutose (FS) e o exercício físico leve associado ao consumo de frutose (FE2) reduziram significativamente a concentração sérica de HDL quando comparado ao grupo controle (CS). A prática de exercício físico intenso resultou em concentrações mais elevadas, tanto para os grupos controle (CS vs CE6; $p < 0,05$) quanto para os grupos tratados com frutose (FS vs FE6; $p < 0,05$).

Tabela 2: Concentração sérica (mg/dL) de colesterol total, triglicérides e fração colesterol HDL dos grupos controle sedentário (CS), exercitados (CE2 e CE6) e dos animais tratados com frutose sedentários (FS) e exercitados (FE2 e FE6). Valores representados como média \pm desvio padrão.

	CS	FS	CE2	CE6	FE2	FE6
Col. Total	63 \pm 21	82 \pm 9 *	71 \pm 9 #	72 \pm 15 !	59 \pm 8 #@	80 \pm 18 !
Triglic.	97 \pm 22	185 \pm 55 *	80 \pm 18 #	93 \pm 15 #+	96 \pm 23 #+	75 \pm 9 *#
HDL	64 \pm 3	58 \pm 2 *	59 \pm 10 &+	77 \pm 9 *#	56 \pm 10 *&+	73 \pm 15 #

* vs controle sedentários; # vs frutose sedentários; @ vs controle exercício leve; & vs controle exercício intenso;

! vs frutose exercício leve; + vs frutose exercício intenso.

Não houve alterações nas concentrações de proteínas totais nos grupos estudados (Tabela 3). Em relação à ureia, o consumo isolado de frutose (FS) reduziu sua concentração. Esta adaptação, aparentemente, foi revertida pelo exercício físico em todas as intensidades estudadas. Em relação à albumina sérica, ficou evidenciada uma redução nos grupos exercitados com e sem ingestão de frutose (CE2, CE6, FE2 e FE6) em relação ao grupo sedentário frutose (FS). Além disso, houve redução nos grupos exercício intenso (CE6 e FE6) comparados ao grupo controle (CS). A concentração sérica de creatinina e a razão AST/ALT foram elevadas pelo consumo isolado de frutose (FS), adaptação revertida no grupo exercitado intenso (FE6). O exercício físico leve não foi eficaz em diminuir estas elevações induzidas pela frutose (FE2 vs CS).

Tabela 3: Concentração sérica de proteínas totais, ureia, albumina, creatinina e relação AST/ALT dos grupos controle sedentário (CS), exercitados (CE2 e CE6) e dos animais tratados com frutose sedentários (FS) e exercitados (FE2 e FE6). Valores representados como média \pm desvio padrão.

	CS	FS	CE2	CE6	FE2	FE6
Prot. Totais (mg/ dL)	9,6 \pm 1,2	8,4 \pm 1,9	8,6 \pm 0,8	9,3 \pm 2,5	9,1 \pm 2,5	7,4 \pm 0,8
Ureia (mg/dL)	20,9 \pm 4,5	13 \pm 2,6*	21,2 \pm 2,3#!	20,7 \pm 1,4#!	17,8 \pm 1,5#+	21,7 \pm 1,8#
Albumina (mg/dL)	4,7 \pm 0,6	5,7 \pm 0,5	4,6 \pm 0,9#&+	2,3 \pm 0,7*#	4,3 \pm 0,7#+&	2,5 \pm 0,5 *#
Creatinina (mg/dL)	0,7 \pm 0,2	1 \pm 0,3 *	0,7 \pm 0,1 #	0,8 \pm 0,1 #	0,9 \pm 0,1 *	0,8 \pm 0,1 #
AST/ALT (UA)	1,16 \pm 0,43	2,53 \pm 1,52*	0,92 \pm 0,42#!	1,15 \pm 0,21#!	2,68 \pm 0,92*	1,25 \pm 0,45#!

* vs controle sedentários; # vs frutose sedentários; @ vs controle exercício leve; & vs controle exercício intenso; ! vs frutose exercício leve; + vs frutose exercício intenso. UA: Unidade Arbitrária

DISCUSSÃO

O ganho de peso corporal dos ratos não foi diferente entre os grupos, o que corrobora com os trabalhos de Ghezzi et al. (2011) e Lozano et al. (2016), onde a frutose na dieta (60%) por 90 dias ou diluída na água (25%) por oito meses não levaram ao aumento expressivo do peso corporal. As adversidades metabólicas causadas pela frutose resultam principalmente de efeitos diretos no metabolismo dos lipídios e carboidratos, que podem estar associados ou não ao ganho de peso (STANHOPE; SCHWARZ; HAVEL, 2014).

Por outro lado, o tratamento com solução oral de frutose elevou o consumo hídrico em todos os grupos estudados e estão de acordo com os estudos de Mamikutty et al. (2014) e Mendonça et al. (2015). O aumento no consumo tem sido associado a alterações neurológicas no centro de controle do apetite, como aumento nos níveis de grelina e modulações hipotalâmicas que levam a redução da atividade dos centros de saciedade no sistema nervoso central (LOWETTE et al., 2015).

O estudo de Lozano et al. (2016) investigou em ratos Wistar machos adultos (60 dias) o efeito da alta ingestão de frutose diluída na água (25%) na glicemia em jejum. Os autores relataram uma hiperglicemia transitória, porém, não encontraram diferença ao comparar com o grupo controle. Em nosso estudo, o consumo de frutose gerou um aumento significativo na concentração sérica de glicose dos grupos sedentários. Possíveis motivos para essa discrepância são a diferença cronológica dos animais no início do experimento (60 vs 90 dias) e a concentração utilizada (25% vs 20%), uma vez que Mamikutty et al. (2014) demonstraram uma menor ingestão dessa solução a 25% devido à sua viscosidade.

A atividade física tem grande influência na qualidade de vida (LEE et al., 2012). A participação em atividades esportivas reduz em 20-40% o risco de mortalidade por todas as causas (KHAN et al., 2012), e uma pequena redução no tempo sedentário pode minimizar expressivamente os gastos com saúde (CADILHAC et al., 2011).

Além disso, o exercício físico é considerado um elemento chave no controle da hiperglicemia. Dentre os benefícios de sua prática regular encontra-se a melhora na sensibilidade à insulina, e conseqüentemente, um controle mais adequado da concentração sérica de glicose (COLBERG et al., 2010). Nossos resultados estão de acordo a literatura, visto que o exercício físico leve reduziu a glicemia dos ratos que ingeriram frutose quando comparado ao grupo sedentário (ACSM e ADA, 2010).

Neste estudo, o exercício físico de alta intensidade se mostrou uma ferramenta eficaz na prevenção da hiperglicemia, reduzindo a concentração de glicose sérica abaixo dos níveis pré-experimental. Sugere-se que esse resultado pode estar associado a sinalizações provenientes de proteínas em resposta às características do exercício intenso, como o PGC1-alfa, que atua na sinalização do processo de biogênese mitocondrial e no aumento da eficácia dos mecanismos de produção energética através dos macronutrientes (BIRD; HAWLEY, 2012).

Outro fator importante é a enzima AMPK, responsável por diversos processos de sinalização celular, dentre eles a redução da atividade da enzima Acetil-CoA Carboxilase e por conseqüência, da produção de Malonil-CoA, aumentando assim a atividade do Complexo Carnitina-Palmitoil-Transferase e

a oxidação de ácidos graxos na mitocôndria; além de estimular a expressão gênica dos transportadores de glicose no músculo esquelético (RICHTER; HARGREAVES, 2013; BIRD; HAWLEY, 2012).

Essas regulações metabólicas podem ter efeitos em diversos biomarcadores e órgãos importantes como o tecido adiposo branco e hepático, que tem papel chave no metabolismo da frutose, uma vez que esse açúcar poder ser utilizado na produção de energia via oxidação ou na formação de esqueletos de carbono, que serão liberados na corrente sanguínea e posteriormente inseridos no processo de criação e armazenamento de gorduras (BOTEZELLI et al., 2010).

No entanto, embora tenha apresentado valores inferiores ao grupo sedentário tratado com frutose, o exercício de intensidade baixa não conseguiu evitar a hiperglicemia pré/pós-período experimental. O exercício físico intenso leva ao esgotamento das reservas de ATP, e O'Neill, Holloway e Steinberg (2013) esclarecem que uma das enzimas chave nesse processo de ressíntese é a AMPK, que possui duas subunidades, alfa 1 e alfa 2. Embora o exercício físico realizado em baixa intensidade estimule a ação da subunidade alfa 2, apenas no exercício físico de alta intensidade a liberação de íons fosfato supera em magnitude suficiente a capacidade de ressíntese do ATP, resultando no acúmulo expressivo de ADP e AMP, e por consequência, na ativação das duas subunidades. A atividade da AMPK estimula de forma independente à insulina a translocação dos transportadores de glicose (GLUT) do centro para a periferia celular, aumentando a captação de glicose, de maneira dependente à intensidade do exercício físico (RICHTER; HARGREAVES, 2013).

O consumo isolado de frutose aumentou o peso relativo (g/100g peso corporal) do fígado, coração e tecidos adiposos brancos retroperitonal e epididimal. Resultados semelhantes foram encontrados por Kizhner e Werman (2002), que avaliaram em ratos machos, os efeitos do consumo de frutose, sacarose ou glicose em meio líquido (25%). Os autores encontraram um aumento do peso hepático no grupo que consumiu frutose, justificado pelo acúmulo de gordura nesse órgão, devido à sua característica lipogênica (MAYES, 1993).

O aumento no tecido adiposo também foi encontrado no estudo de Sandeva et al. (2015) e Mendonça et al. (2015). O primeiro avaliou a influência da ingestão de frutose na água (20%) por oito semanas, em ratos Wistar, e concluíram que apesar da frutose possuir estrutura química semelhante a glicose, apresenta efeitos metabólicos diferentes, sendo rapidamente convertida em glicose, glicogênio, lactato e gordura, favorecendo o acúmulo de tecido adiposo. Mendonça et al. (2015) também atribuíram o aumento na massa dos depósitos de gordura à atividade lipogênica da frutose quando avaliaram o efeito de seu consumo em meio líquido (10%) por seis semanas, em ratos Wistar machos, induzidos ou não à hipertensão.

Em relação ao exercício físico, observamos diferenças entre as intensidades estudadas. O exercício físico intenso impediu o aumento do peso relativo do fígado induzido pela frutose e elevou o peso do músculo gastrocnêmio e do coração, enquanto o exercício físico de intensidade leve foi menos efetivo nestas variáveis.

Zacarias et al. (2017) avaliaram o efeito de seis semanas de exercício físico no tecido hepático de ratos, mostrando que o exercício físico foi efetivo em induzir adaptações positivas nas enzimas catalase, superóxido dismutase e glutathiona peroxidase, aumentar a expressão dos componentes da cascata da sinalização insulínica (Receptor tirosina quinase, substrato do receptor de insulina-1 e proteína AKT-2), além de reduzir o acúmulo de gordura no fígado, o que indicam menor risco de esteatose hepática e melhor funcionalidade desse órgão.

A miostatina é uma proteína de atividade complexa e sistêmica, e uma de suas ações é regular a quantidade e a hipertrofia das fibras musculares esqueléticas (LEE, 2004). Matsakas et al. (2006) avaliaram o efeito do exercício físico intenso em parâmetros relacionados à miostatina no músculo gastrocnêmio de ratos. Os autores encontraram uma redução significativa na expressão dessa proteína antagônica ao processo de síntese proteica, e maior calibre nas fibras musculares dos animais submetidos ao exercício físico, e atribuíram esses achados ao estresse oxidativo e metabólico dessa atividade.

O estudo de Chinkin (2013) avaliou o limiar de fibrilação ventricular, hipertrofia e capacidade cardíaca de ratos que foram submetidos ao treinamento de natação por 14 semanas em diferentes intensidades. Os

resultados demonstraram que apenas os protocolos mais intensos e longos geraram hipertrofia cardíaca, e devido a isso, maior tensão isométrica ventricular. Apesar disso, as adaptações no limiar de fibrilação ventricular foram semelhantes, o que sugere que os exercícios leve e moderado contribuíram seletivamente na atividade do retículo sarcoplasmático, responsável pelo armazenamento de cálcio, sinalizador essencial para a contração muscular (GUSKI; MEERSON; WASSILEW, 1981).

O consumo elevado de frutose favorece o desenvolvimento de dislipidemias (KHITAN; KIM, 2013). Neste estudo, a concentração de colesterol total foi maior no grupo que ingeriu frutose e foi mantido sedentário. O exercício físico, independente da intensidade, associado ou não ao consumo de frutose, impediu a hipercolesterolemia induzida pela frutose (FS), semelhantemente aos resultados já encontrados nos estudos de Sakr (2013) e Mann, Beedie e Jimenez (2013). Em relação à concentração de triglicérides, observamos alterações semelhantes às do colesterol total, exceto pelo grupo que consumiu solução oral de frutose e foi submetido ao exercício físico intenso, onde houve redução significativa neste parâmetro em relação ao grupo controle sedentário.

A literatura demonstra que a alta ingestão de frutose gera aumento dos níveis de triglicérides (KOLDERUP; SVIHUS, 2015), que pode ser justificado por uma adaptação no metabolismo lipídico dos animais, mantendo esses níveis elevados na corrente sanguínea, minimizando o acúmulo no tecido hepático (BOTEZELLI et al., 2010) e a incidência do quadro patológico denominado esteatose hepática não alcoólica, que pode progredir para fibrose e falência do órgão.

Adicionalmente, a hipertrigliceridemia proveniente da frutose sofre influência da lipogênese, visto que sua captação pelo fígado não é limitada pelo estado do estoque energético, que envolve concentrações citosólicas do ATP e citrato (MAYES, 1993). Ainda, a frutose pode atuar na atividade do receptor de esterol dependente de proteína-1c independente da ação insulínica, ativando genes envolvidos na lipogênese (MATSUZAKA et al., 2004; NAGAI et al., 2002).

Cho et al. (2015) analisaram os efeitos de diferentes intensidades de exercício físico na esteatose hepática de ratos submetidos ao consumo de dieta hiperlipídica e ao treinamento em meio aquático moderado ou intenso por

oito semanas. Os autores avaliaram diversos marcadores hormonais, de expressão gênica e inflamatórios, e concluíram que o exercício físico vigoroso melhora a oxidação de ácidos graxos e/ou biogênese mitocondrial, reduz a lipogênese e o acúmulo de triacilglicerol, além de atuar de forma benéfica em parâmetros inflamatórios e fibrogênicos do tecido hepático.

A fração HDL do colesterol, também denominada lipoproteína de alta densidade e considerada um componente chave no prognóstico de eventos cardiovasculares (RADER; HOVINGH, 2014); estava em menor concentração para os animais que ingeriram frutose e se mantiveram sedentários. Crapo e Kolterman (1984) avaliaram o efeito do consumo de frutose em meio líquido por duas semanas no metabolismo de 11 indivíduos e encontraram modesta redução nos níveis de HDL. Uma revisão recente publicada por Zhang et al. (2013), demonstrou que a maioria dos estudos não relatou mudanças advindas do consumo de frutose nesse biomarcador.

Semelhantemente ao peso dos tecidos, apenas o exercício físico intenso (CE6) foi efetivo em promover alteração nesta variável, elevando a concentração de HDL colesterol. Um estudo brasileiro recente (CAROLINE et al., 2016), contendo 12.688 participantes utilizou regressão linear para avaliar a associação entre a intensidade e a duração do exercício físico em marcadores do perfil lipídico de adultos não medicamentados. Os autores encontraram uma associação benéfica entre os praticantes de exercício físico vigoroso e os índices de HDL (aumento de 1,71mg/dl), e que essa intensidade tem maiores contribuições nesse aspecto quando comparado a intensidade leve (aumento de 0,89 mg/dl).

O estudo de Mann, Beedie e Jimenez (2013) buscou esclarecer qual a melhor frequência, intensidade e duração do exercício físico para promover melhoras no perfil lipídico. Os autores relataram que o exercício físico aeróbio em intensidades elevadas parece ser mais efetivo nesse quesito, principalmente na redução do LDL, triglicérides e aumento do HDL. Além disso, os autores sugerem novas diretrizes quanto a implicação prática de treinamentos para melhora do perfil lipídico, iniciando o exercício físico em baixa intensidade, progredindo para intensidade moderada, para então combinar com o exercício de alta intensidade, promovendo maior aderência ao treinamento e maiores benefícios.

A contração muscular transforma energia química em mecânica, possibilitando o encurtamento dos sarcômeros e a atividade do músculo esquelético. Para obter a energia necessária o corpo humano dispõe dos sistemas energéticos, que atuam concomitantemente em proporções diferentes, de acordo com a demanda energética em função do tempo (intensidade). Sendo assim, exercícios físicos realizados em baixa intensidade utilizam em maior proporção a oxidação de carboidratos e lipídeos, enquanto os de alta intensidade priorizam as vias fosfogênica e glicolítica anaeróbia (BROOKS; MERCIER, 1994).

Botezelli et al. (2010) esclarece que uma das adaptações ao treinamento é a maior oxidação de gorduras circulantes para produção de energia, o que pode explicar como o exercício físico ameniza a resistência à insulina, dislipidemia e danos hepáticos provenientes do consumo de frutose.

Outro parâmetro ocasionalmente utilizado para determinação de morbidades é a albumina, uma proteína sérica de grande abundância, com múltiplas funções fisiológicas importantes, incluindo a manutenção da pressão osmótica coloidal, carreamento de diversos compostos e contribuição para a atividade antioxidante plasmática (LEVITT; LE VITT, 2016).

Em condições fisiológicas normais as reações metabólicas da albumina acontecem de maneira proporcional à sua concentração plasmática (cerca de 10% é metabolizada diariamente). No entanto, sua meia vida depende da magnitude dessa concentração, ou seja, quanto menor, maior sua meia vida, ao passo que maiores concentrações tendem a aumentar a proporção metabolizada de forma significativa. Além disso, a albumina possui uma excelente capacidade de ligação com água, cálcio e sódio, assim como ácidos graxos, bilirrubina, hormônios e algumas drogas (BOLDT, 2010).

Em nosso estudo, os grupos submetidos ao exercício físico intenso, associado ou não ao consumo de frutose, apresentaram redução nos níveis séricos de albumina. Gruys et al. (2005) demonstraram que o exercício físico promove mudanças agudas (que ao acontecerem com frequência podem se tornar crônicas) em diversas proteínas plasmáticas, dentre elas a albumina, principalmente por mudanças no metabolismo hepático e um aumento temporário de hormônios livres de ligações dessa proteína. Apesar da falta de consenso entre o efeito do exercício físico nos mecanismos de controle do

estresse oxidativo (URSO; CLARKSON, 2003), é notável que a albumina possui papel chave neste processo (LEVITT; LEVITT, 2016), e sua utilização pode reduzir seus níveis séricos.

O desequilíbrio entre a produção/remoção de radicais livres e a inflamação estão intimamente ligados com danos estruturais e celulares. Um dos marcadores desse quadro é a relação AST/ALT, e sua alteração é considerada um importante marcador de lesão hepática. Em nosso estudo, o grupo frutose sedentário apresentou maiores valores nessa relação quando comparado ao controle, e o exercício físico foi capaz de reverter esse dano, exceto o exercício físico de intensidade leve associado ao consumo de frutose.

Nossos resultados estão de acordo com o trabalho de Botezelli et al. (2012), que ressalta que um dos principais efeitos do exercício físico nos hepatócitos é o aumento da oxidação de lipídeos, com consequente redução de triacilglicerol e tecido adiposo branco. Além do mais, uma melhor ação da insulina e do fator de crescimento relacionado a esse hormônio (IGF-1) podem estar associados a regeneração hepática (BOTEZELLI et al., 2010).

A concentração de ureia foi menor para o grupo frutose sedentário. Pedersen et al. (1994), avaliaram em modelo animal o efeito da infusão de frutose na capacidade de síntese da ureia e concluíram que a frutose tem um efeito supressivo, pois além de induzir a lipogênese gera redução da concentração de ATP nos hepatócitos, o que altera a manutenção do gradiente de concentração de íons nas membranas e assim, a captação da alanina via bomba de sódio-potássio, substrato necessário para a síntese de uréia.

Apesar de estarem dentro dos valores normais de referência, os níveis de creatinina foram maiores para os animais que consumiram frutose e se mantiveram sedentários. Esses resultados estão de acordo com Pokrywczynska et al. (2014) e Kizhner e Werman (2002). O primeiro estudo avaliou os danos renais em ratos submetidos ao consumo de frutose com ou sem nefroctomia parcial, e concluíram que dietas ricas em frutose aceleram a progressão de doenças renais crônicas. O segundo evidenciou em ratos as alterações renais morfológicas e bioquímicas resultantes do consumo de frutose à longo prazo.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a ingestão sistemática de frutose provoca alterações como resistência à insulina, aumento do tecido hepático e dos depósitos de gordura no metabolismo de ratos, e que tanto o exercício físico leve quanto intenso promovem benefícios aos efeitos deletérios causados pela frutose, embora o intenso tenha se mostrado mais efetivo na glicemia. Sugere-se que estudos seguintes avaliem a dose resposta da combinação de exercícios em alta e baixa intensidade, visto que as duas intensidades podem ser mais eficientes do que a utilização de apenas uma.

REFERÊNCIAS

ABETE, I. et al. Obesity and metabolic syndrome: Potential benefit from specific nutritional components. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 21, n. SUPPL. 2, 2011.

ADEVA-ANDANY, M. et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. **Mitochondrion**, v. 17, p. 76–100, jul. 2014.

AEBERLI, I. et al. Moderate Amounts of Fructose Consumption Impair Insulin Sensitivity in Healthy Young Men: A randomized controlled trial. **Diabetes Care**, v. 36, n. 1, p. 150–156, 1 jan. 2013.

AHIMA, R. S.; GONCALVES, M. D. Adipokines in health and disease. **Metabolic Basis of Obesity**, p. 69–88, 2015.

ALVAREZ, C. et al. Low-Volume High-Intensity Interval Training as a Therapy for Type 2 Diabetes. **International Journal of Sports Medicine**, 3 jun. 2016.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. National Diabetes Statistics Report , 2014. Estimates of Diabetes and Its Burden in the Epidemiologic estimation methods. **National Diabetes Statistics Report**, p. 2009–2012, 2014a.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 37 Suppl 1, n. SUPPL.1, p. S81-90, jan. 2014b.

ANGELOPOULOS, T. J. et al. Fructose Containing Sugars Do Not Raise Blood Pressure or Uric Acid at Normal Levels of Human Consumption. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 17, n. 2, p. 87–94, 2015.

ARAÚJO, C. G. S. DE; HERDY, A. H.; STEIN, R. Maximum Oxygen Consumption Measurement: Valuable Biological Marker in Health and in Sickness. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 51–53, 2013.

ARONOFF, S. L. et al. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. **Diabetes Spectrum**, v. 17, n. 3, p. 183–190, 1 jul. 2004.

ASANO, R. Y. et al. Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: A review. **World Journal of Diabetes**, v. 5, n. 5, p. 659–665, 2014.

BARBOSA-DA-SILVA, S. et al. Animal Models of Nutritional Induction of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Morphology**, v. 32, n. 1, p. 279–293, 2014.

BENETTI, A. D. A influência do tempo de detenção celular e decaimento endógeno na estequiometria de reações em processos biológicos de tratamento de águas residuárias: I - Crescimento quimioheterotrófico. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 18, n. 1, p. 47–54, mar. 2013.

BERRY, D. C. et al. The developmental origins of adipose tissue. **Development (Cambridge, England)**, v. 140, n. 19, p. 3939–49, 1 out. 2013.

BIRD, S. R.; HAWLEY, J. A. Exercise and type 2 diabetes: New prescription for an old problem. **Maturitas**, v. 72, n. 4, p. 311–316, 2012.

BOLDT, J. Use of albumin: An update. **British Journal of Anaesthesia**, v. 104, n. 3, p. 276–284, 2010.

BORGHOUTS, L. B. et al. Substrate utilization in non-obese Type II diabetic patients at rest and during exercise. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 103, n. 6, p. 559–66, 2002.

BOTEZELLI, J. D. et al. Exercise counteracts fatty liver disease in rats fed on fructose-rich diet. **Lipids in health and disease**, v. 9, p. 116, 2010.

BOTEZELLI, J. D. et al. Fructose-rich diet leads to reduced aerobic capacity and to liver injury in rats. **Lipids in health and disease**, v. 11, p. 78, 2012.
BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil. 25 dez. 2011.

BROOKS, G. A.; MERCIER, J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the “crossover” concept. **J Appl Physiol (1985)**, v. 76, n. 6, p. 2253–2261, 1994.

BURRI, L.; THORESEN, G. H.; BERGE, R. K. The role of PPAR activation in liver and muscle. **PPAR Research**, v. 2010, p. 1–11, 2010.

CADILHAC, D. A. et al. The economic benefits of reducing physical inactivity: an Australian example. **The international journal of behavioral nutrition and physical activity**, v. 8, n. 1, p. 99, 2011.

CARNAGARIN, R.; DHARMARAJAN, A. M.; DASS, C. R. Molecular aspects of glucose homeostasis in skeletal muscle – A focus on the molecular mechanisms of insulin resistance. **Molecular and Cellular Endocrinology**, p. 1–11, 2015.

CAROLINE, R. et al. Physical Activity and Lipid Profile in the ELSA- Brasil Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 1, p. 10–19, 2016.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public health reports**, v. 100, n. 2, p. 126–131, 1985.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Prevalence of Self-Reported Obesity Among U.S. Adults by State and Territory**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html>>. Acesso em: 22 jan. 2016.

CHAU, J. Y. et al. Sedentary behaviour and risk of mortality from all-causes and cardiometabolic diseases in adults : evidence from the HUNT3 population cohort. **British Journal of Sports Medicine**, v. 0, p. 1–7, 2013.

CHINKIN, A. S. The effects of various swimming training protocols on cardiac

capacity and ventricular fibrillation threshold in rats. **Central European of Sport Sciences and Medicine**, v. 2, n. 2, p. 9–14, 2013.

CHO, J. et al. Effect of Training Intensity on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, p. 1624–1634, 2015.

COATE, K. C. et al. Hepatic glucose metabolism in late pregnancy: normal versus high-fat and -fructose diet. **Diabetes**, v. 62, n. 3, p. 753–61, mar. 2013.

COELHO, M.; OLIVEIRA, T.; FERNANDES, R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. **Archives of Medical Science**, v. 9, n. 2, p. 191–200, 2013.

COLBERG, S. R. et al. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. **Diabetes Care**, v. 33, n. 12, 2010.

CONNOLLY, L. J. et al. Low-volume high-intensity swim training is superior to high-volume low-intensity training in relation to insulin sensitivity and glucose control in inactive middle-aged women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 1, 2016.

CRAPO, A.; KOLTERMAN, G. The metabolic effects of 2-week fructose feeding in normal subjects. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 39, p. 525–534, 1984.

CYPESS, A. M. et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. **Nature Medicine**, v. 19, n. 5, p. 635–639, 21 abr. 2013.

DELEVATTI, R. S. et al. Glucose control can be similarly improved after aquatic or dry-land aerobic training in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 19, n. 8, p. 688–693, ago. 2016.

DUNCAN, B. B. et al. Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil: Prioridade para enfrentamento e investigação. **Revista de Saude Publica**, v. 46, n. SUPPL.1, p. 126–134, 2012.

EL-HAMID, Y. M. A. B. D.; ISMAIL, A. Z. A. F. Response of Liver Function

Tests to Aerobic Exercise in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Medical Journal of Cairo University**, v. 78, n. 2, p. 91–95, 2010.

Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint Position Statement. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 12, p. 2282–2303, 2010.

FAO. The state of food and agriculture. **Lancet**, v. 2, n. 7929, p. 313–4, 2013.

FEDELE, M.; GUALILLO, O.; VECCHIONE, A. Animal models of human pathology. **Journal of biomedicine & biotechnology**, v. 2011, n. 3, p. 1–2, 2011.

FERREIRA, L. T. et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182–188, 20 dez. 2011.

FISHMAN, E. I. et al. Association between Objectively Measured Physical Activity and Mortality in NHANES. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. January, 2016.

FLAMHOLZ, A. et al. Glycolytic strategy as a tradeoff between energy yield and protein cost. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 24, p. 10039–10044, 11 jun. 2013.

FOSTER, D. W. Malonyl-CoA: The regulator of fatty acid synthesis and oxidation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 6, p. 1958–1959, 2012.

FRANCOIS, M. E.; LITTLE, J. P. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. **Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association**, v. 28, n. 1, p. 39–44, 2015.

FRIEDMAN, M. I. Metabolic Control of Creatine Biosynthesis. **The journal of biological chemistry**, v. 235, p. 19–38, 1960.

GABRIEL DE LADE, C. et al. Effects of different exercise programs and minimal detectable changes in hemoglobin A1c in patients with type 2 diabetes. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 8, p. 1–9, 2016.

GARVEY, W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Consensus Conference on Obesity: Building an Evidence Base for Comprehensive Action. **Endocrine Practice**, v. 20, n. 9, p. 956–976, 2014.

GAY, J. L.; BUCHNER, D. M.; SCHMIDT, M. D. Dose-response association of physical activity with HbA1c: Intensity and bout length. **Preventive Medicine**, v. 86, p. 58–63, 2016.

GHEZZI, A. C. et al. Impact of early fructose intake on metabolic profile and aerobic capacity of rats. **Lipids in health and disease**, v. 10, p. 3, 2011.

GRUYS, E. et al. Acute phase reaction and acute phase proteins. **Journal of Zhejiang University SCIENCE**, v. 6B, n. 11, p. 1045–1056, 2005.

GUSKI, B. H.; MEERSON, F. Z.; WASSILEW, G. Comparative study of ultrastructure and function of the rat heart hypertrophied by exercise or hypoxia. **Experimental pathology**, v. 20, n. 2, p. 108–120, 1981.

HENSON, J. et al. Associations of objectively measured sedentary behaviour and physical activity with markers of cardiometabolic health. **Diabetologia**, v. 56, n. 5, p. 1012–1020, 2013.

HOSSAIN, M. et al. Association of serum TNF- α and IL-6 with insulin secretion and insulin resistance in IFG and IGT subjects in a Bangladeshi population. **International Journal of Diabetes Mellitus**, v. 2, n. 3, p. 165–168, dez. 2010.

IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obesity Reviews**, v. 11, n. 1, p. 11–18, jan. 2010.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IFD Diabetes Atlas**. 7. ed. [s.l.: s.n.].

INZUCCHI, S. E. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. 1, p. 140–149, 2015.

JENKINS, N. T.; HAGBERG, J. M. Aerobic Training Effects on Glucose

Tolerance in Prediabetic and Normoglycemic Humans. **Clinical Sciences**, v. 11, n. 0195–9131, 2011.

JUSTINE, M. et al. Barriers to participation in physical activity and exercise among middle-aged and elderly individuals. **Singapore Medical Journal**, v. 54, n. 10, p. 581–586, 2013.

KAJIMURA, S.; SEALE, P.; SPIEGELMAN, B. M. Transcriptional Control of Brown Fat Development. **Cell Metabolism**, v. 11, n. 4, p. 257–262, 2010.

KHAN, K. M. et al. Sport and exercise as contributors to the health of nations. **The Lancet**, v. 380, n. 9836, p. 59–64, 2012.

KHITAN, Z.; KIM, D. H. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. **Journal of nutrition and metabolism**, p. 1–12, 2013.

KIZHNER, T.; WERMAN, M. J. Long-Term Fructose Intake : Biochemical Consequences and Altered Renal Histology in the Male Rat. **Metabolism**, v. 51, n. 12, p. 1538–1547, 2002.

KLENK, J. et al. Objectively Measured Walking Duration and Sedentary Behaviour and Four-Year Mortality in Older People. **PloS one**, v. 11, n. 4, p. 1–13, 2016.

KNIGHTS, A. J. et al. Adipokines and insulin action: A sensitive issue. **Adipocyte**, v. 3, n. 2, p. 88–96, 2014.

KOLDERUP, A.; SVIHUS, B. Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis , Type 2 Diabetes , and Obesity. **Journal of Nutrition and Metabolism**, p. 1–12, 2015.

LEE, I. M. et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. **The Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 219–229, 2012.

LEE, S. Regulation of Muscle Mass by Myostatin. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 20, p. 61–86, 2004.

LEE, S.; KWAK, H.-B. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. **Journal of exercise rehabilitation**, v. 10, n. 2, p. 54–59, 2014.

LEE, S. S.; KANG, S. Effects of regular exercise on obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean children: improvements glycemic control and serum adipokines level. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 27, n. 6, p. 1903–1907, 2015.

LEMON, P. W.; MULLIN, J. P. Effect of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 48, n. January, p. 624–629, 1980.

LEVITT, D. G.; LEVITT, M. D. Human serum albumin homeostasis: A new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. **International Journal of General Medicine**, v. 9, p. 229–255, 2016.

LIM, J. S. et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 5, p. 251–264, 2010.

LITVINOVA, L. S. et al. Pathogenesis of insulin resistance in metabolic obesity. **Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry**, v. 8, n. 3, p. 192–202, 2014.

LIU, Y. et al. Effects of combined aerobic and resistance training on the glycolipid metabolism and inflammation levels in type 2 diabetes mellitus. **Journal of physical therapy science**, v. 27, n. 7, p. 2365–71, 2015.

LOPRINZI, P. D.; ABBOTT, K. Physical activity and total serum bilirubin levels among insulin sensitive and insulin resistant U.S. adults. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 13, p. 47, 2014.

LOWETTE, K. et al. Effects of high-fructose diets on central appetite signaling and cognitive function. **Frontiers in Nutrition**, v. 2, n. March, p. 1–5, 2015.

LOZANO, I. et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. **Nutrition & metabolism**, v. 13, p. 15, 2016.

LUSTIG, R. H. Fructose: It's "Alcohol Without the Buzz". **Advances in Nutrition: An International Review Journal**, v. 4, n. 2, p. 226–235, 1 mar.

2013.

LUSTIG, R. H.; SCHMIDT, L. A.; BRINDIS, C. D. Public health: The toxic truth about sugar. **Nature**, v. 482, n. 7383, p. 27–29, 2012.

LYRA, R. et al. Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 6, p. 560–566, 2010.

MAGHBOOLI, Z. et al. Predictive factors of diabetic complications: a possible link between family history of diabetes and diabetic retinopathy. **J Diabetes Metab Disord**, v. 13, p. 55, 2014.

MAHESHWARI, M.; JAIN, R. Hypoglycemic Brain Injury : A Case Report. **Diabetology**, v. 25, n. 4, 2014.

MAMIKUTTY, N. et al. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

MANN, S.; BEEDIE, C.; JIMENEZ, A. Differential Effects of Aerobic Exercise , Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Cholesterol and the Lipid Profile : Review , Synthesis and Recommendations. **Sports Medicine**, n. October, 2013.

MARGOLIS, L. M.; PASIAKOS, S. M. Optimizing intramuscular adaptations to aerobic exercise: effects of carbohydrate restriction and protein supplementation on mitochondrial biogenesis. **Advances in nutrition (Bethesda, Md.)**, v. 4, n. 6, p. 657–64, nov. 2013.

MARINHO, R. et al. Effects of different intensities of physical exercise on insulin sensitivity and protein kinase B/Akt activity in skeletal muscle of obese mice. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 12, n. 1, p. 82–89, 2014.

MARQUES, C. et al. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. **Adipocyte**, n. July, p. 1–11, 2015.

MASSA, M. L.; GAGLIARDINO, J. J.; FRANCINI, F. Liver glucokinase: An overview on the regulatory mechanisms of its activity. **IUBMB Life**, v. 63, n. 1,

p. 1–6, 2011.

MATSAKAS, A. et al. Effect of swimming on myostatin expression in white and red gastrocnemius muscle and in cardiac muscle of rats. **Experimental Physiology**, v. 91, n. 6, p. 983–994, 2006.

MATSUZAKA, T. et al. Insulin-Independent Induction of Sterol Regulatory Element – Binding Protein-1c Expression in the Livers of Streptozotocin-Treated Mice. **Diabetes**, v. 53, n. March, p. 560–569, 2004.

MAYES, A. Intermediary metabolism of fructose. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, p. 754S–765S, 1993.

MENDONÇA, L. et al. Chronic fructose intake accelerates non-alcoholic fatty liver disease in the presence of essential hypertension. **Journal of Diabetes and Its Complications**, 2015.

MILECH, A. et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2015–2016. ed. São Paulo: Ac Farmacêutica Ltda., 2016.

MORÁN-SALVADOR, E. et al. Role for PPAR γ in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte- and macrophage-specific conditional knockouts. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 25, n. 8, p. 2538–2550, 2011.

MOTTA, D. F. et al. Effect of type 2 diabetes on plasma kallikrein activity after physical exercise and its relationship to post-exercise hypotension. **Diabetes & Metabolism**, v. 36, n. 5, p. 363–8, 2010.

MUNTER, J. S. L. DE et al. Total physical activity might not be a good measure in the relationship with HDL cholesterol and triglycerides in a multi-ethnic population : a cross-sectional study. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 223, p. 1–8, 2011.

NAGAI, Y. et al. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPAR alfa. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 282, n. 5, p. 1180–1190, 2002.

NAYLOR, L. H. et al. Exercise training improves vascular function in

adolescents with type 2 diabetes. **Physiological reports**, v. 4, n. 4, p. 1–12, 2016.

NOH, J.-W. et al. Exercise is associated with metabolism regulation and complications in Korean patients with type 2 diabetes. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 27, n. 7, p. 2189–93, 2015.

O'NEILL, H. M.; HOLLOWAY, G. P.; STEINBERG, G. R. AMPK regulation of fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis: Implications for obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 366, n. 2, p. 135–151, 2013.

OLIVEIRA, M. L. DE. **Estimativa Dos Custos Da Obesidade Para o Sistema Único de Saúde do Brasil**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2013.

OTTAVIANI, E.; MALAGOLI, D.; FRANCESCHI, C. The evolution of the adipose tissue: A neglected enigma. **General and Comparative Endocrinology**, v. 174, n. 1, p. 1–4, 2011.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature reviews. Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85–97, 2013.

OWEN, N. et al. Too Much Sitting: The Population-Health Science of Sedentary Behavior. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 38, n. 3, p. 105–113, 2012.

PARK, J.-H.; LEE, Y.-E. Effects of exercise on glycemic control in type 2 diabetes mellitus in Koreans: the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V). **Journal of physical therapy science**, v. 27, n. 11, p. 3559–64, 2015.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 25, p. 1–72, 2015.

PEDERSEN, J. H. et al. Effect of fructose on the capacity of urea-N synthesis in rats. **Clinical Nutrition**, v. 13, p. 243–246, 1994.

PETER ADAMS, O. The impact of brief high-intensity exercise on blood glucose levels. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 6, p. 113–122, 2013.

POKRYWCZYNSKA, M. et al. Impact of Fructose Diet and Renal Failure on the Function of Pancreatic Islets. **Pancreas**, v. 43, n. 5, p. 801–808, 2014.

PORETSKY, L. **Principles of Diabetes Mellitus**. Boston, MA: Springer US, 2010.

RADER, D. J.; HOVINGH, G. K. HDL and cardiovascular disease. **The Lancet**, v. 384, n. 9943, p. 618–625, 2014.

RAMOS, J. S. et al. The effect of different volumes of high-intensity interval training on proinsulin in participants with the metabolic syndrome: a randomised trial. **Diabetologia**, 1 ago. 2016.

RICHTER, E. A.; HARGREAVES, M. Exercise, Glut4, and Skeletal Muscle Glucose Uptake. **Physiology Reviews**, v. 93, p. 993–1017, 2013.

ROSE, A. J.; RICHTER, E. A. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? **Physiology**, v. 20, p. 260–270, 2005.

ROSINI, T. C.; DA SILVA, A. S. R.; DE MORAES, C. Diet-induced obesity : rodent model for the study of obesity-related. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n. 3, p. 383–387, 2012.

RYNDERS, C. A. et al. Effects of exercise intensity on postprandial improvement in glucose disposal and insulin sensitivity in prediabetic adults. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 1, p. 220–228, 2014.

SAHLIN, K.; TONKONOJI, M.; SODERLUND, K. Energy supply and muscle fatigue in humans. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 162, n. 3, p. 261–266, fev. 1998.

SAKR, H. F. Modulation of metabolic and cardiac dysfunctions by swimming in overweight rats on a high cholesterol and fructose diet: Possible role of adiponectin. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 64, n. 2, p. 231–240, 2013.

SANDEVA, R. V et al. Effect of high-fructose solution on body weight, body fat , blood glucose and triglyceride levels in rats. **Journal of Biomedical and Clinical Research**, v. 8, n. 1, p. 2014–2017, 2015.

SCHINDHELM, R. K. et al. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 22, n. 6, p. 437–443, nov. 2006.

SCHULTZ, A. et al. Hepatic adverse effects of fructose consumption independent of overweight/obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 11, p. 21873–21886, 2013.

SEABRA, A. F. et al. Determinantes biológicos e sócio-culturais associados à prática de atividade física de adolescentes. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 721–736, 2008.

SEINO, Y.; FUKUSHIMA, M.; YABE, D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 1, n. 1–2, p. 8–23, 2010.

SIEVENPIPER, J. L. et al. Fructose vs. glucose and metabolism. **Current Opinion in Lipidology**, v. 25, n. 1, p. 8–19, fev. 2014.

SIMONDS, S. E.; COWLEY, M. A.; ENRIORI, P. J. Leptin increasing sympathetic nerve outflow in obesity: A cure for obesity or a potential contributor to metabolic syndrome? **Adipocyte**, v. 1, n. 3, p. 177–181, 2012.

SOUZA, C. F. DE et al. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 5, p. 275–284, 2012.

SPRIET, L. L.; WATT, M. J. Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 178, n. 4, p. 443–452, ago. 2003.

STANFORD, K. I.; GOODYEAR, L. J. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. **Advances in physiology education**, v. 38, n. 4, p. 308–14, 2014.

STANFORD, K. I.; MIDDELBEEK, R. J. W.; GOODYEAR, L. J. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Being and Metabolic Adaptations. **Diabetes**, n. February, p. db150227, 2015.

STANHOPE, K. L.; SCHWARZ, J.-M.; HAVEL, P. J. Adverse metabolic effects of dietary fructose: Results from recent epidemiological, clinical and mechanistic studies. **Current opinion in lipidology**, v. 24, n. 3, p. 198–206, 2014.

TABORSKY, G. J. The physiology of glucagon. **Journal of diabetes science and technology**, v. 4, n. 6, p. 1338–44, 2010.

TAPPY, L.; LÊ, K.-A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. **Physiological reviews**, v. 90, n. 1, p. 23–46, 2010.

THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Media centre Obesity and overweight**. Disponível em:
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>>.

TOWLER, M. C.; HARDIE, D. G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. **Circulation Research**, v. 100, n. 3, p. 328–341, 2007.

TREMBLAY, M. S. et al. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 35, p. 725–740, 2010.

TUOMILEHTO, J.; BAHIJRI, S. Epidemiology: Lifetime risk of diabetes mellitus — how high? **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 3, p. 1–2, 2016.

TURNER, N. Mitochondrial Metabolism and Insulin Action. In: **Type 2 Diabetes**. [s.l.] InTech, 2013. p. 71–73.

UNITED NATIONS. Changing Levels and Trends in Mortality : the role of patterns of death by cause. **United Nations Publication (ST/ESA/SER/A/318)**, p. 1–81, 2012.

URSO, M. L.; CLARKSON, P. M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. **Toxicology**, v. 189, n. 1–2, p. 41–54, 2003.

VAN DIJK, J.-W. et al. Effect of moderate-intensity exercise versus activities of daily living on 24-hour blood glucose homeostasis in male patients with type 2

diabetes. **Diabetes care**, v. 36, n. 11, p. 3448–53, nov. 2013.

VISWANATHAN, V. et al. Serum albumin levels in different stages of type 2 diabetic nephropathy patients. **Indian J Nephrol**, v. 14, n. August, p. 89–92, 2004.

VOLTARELLI, J. C. et al. Terapia celular no diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 55 16, p. 149–156, 2009.

WESTERBLAD, H.; BRUTON, J. D.; KATZ, A. Skeletal muscle: Energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability. **Experimental Cell Research**, v. 316, n. 18, p. 3093–3099, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Report on Diabetes. p. 88, 2016.

YOO, H. J.; CHOI, K. M. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. **World journal of diabetes**, v. 5, n. 3, p. 357–63, 2014.

ZACARIAS, A. C. et al. Swimming training induces liver adaptations to oxidative stress and insulin sensitivity in rats submitted to high-fat diet. **Redox Report**, v. 2, n. July, p. 1–9, 2017.

ZACCARDI, F. et al. Cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes mellitus: A 23-year cohort study and a meta-analysis of prospective studies. **Atherosclerosis**, v. 243, n. 1, p. 131–137, 2015.

ZHANG, Y. H. et al. Very High Fructose Intake Increases Serum LDL-Cholesterol and Total Cholesterol : A Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. **The Journal of Nutrition and Disease**, p. 1391–1398, 2013.