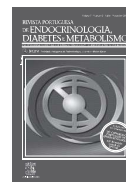




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Revisão

«Fisiologia da inatividade», um novo paradigma para entender os efeitos benéficos da prática regular de exercício físico em doenças metabólicas

Ricardo Silvestre^{a,*}, Pedro Baracho^b, Pedro Castanheira^c

^aUniversidade de Connecticut, Estados Unidos da América

^biMED - Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences - Pharmacology & Translational Research, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^cOficinas de São José, Associação Educativa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 21 de março de 2012

Aceite a 3 de julho de 2012

Palavras-chave:

Sedentarismo

Exercício físico

Fisiologia

Resistência à insulina

Doença cardiovascular

Inflamação

Keywords:

Inactivity

Physical exercise

Physiology

Insulin resistance

Cardiovascular disease

Inflammation

RESUMO

O aumento da incidência e prevalência de doenças metabólicas crónicas é uma grande preocupação para as sociedades modernas devido à mortalidade que causam. A promoção da prática de exercício físico regular como prevenção primária ainda não é comumente aceite em todos os agentes de saúde. As iniciativas que existem para a introdução de hábitos de atividade física na população em geral tendem a incidir em benefícios da prática que são vagos e pouco convincentes. Numa procura de estratégias de intervenção bem-sucedidas, é fundamental que a comunidade médica, académica e política aposte numa nova forma de transmitir a importância da atividade física, reforçando a importância de se ser ativo para evitar os problemas associados ao sedentarismo, apostando assim numa maior informação ao público e aos profissionais de saúde sobre o conceito da «fisiologia da inatividade». A inatividade física causa uma expressão genética que pode ser a principal causa para o desenvolvimento das doenças. Na ausência da prática de exercício, existe um subaproveitamento do fenótipo «normal», ou seja, um fenótipo onde os nossos genes se encontram em estado ótimo para promover um estado saudável, para um fenótipo pré-clínico, ou até mesmo clínico de expressão de condições de doenças crónicas.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

"Physiology of inactivity". A new paradigm for understanding the benefit of the regular practice of physical exercise in metabolic diseases

ABSTRACT

An increase in the incidence and prevalence of chronic metabolic diseases it's of great concern to the modern societies due to the associated mortality. The promotion of adherence to regular participation in physical activity programs as a primary prevention tool it still isn't consensually accepted by all the health professionals. Initiatives that exist for the introduction of physical activity habits in general population normally focus in the benefits of adherence that are normally vague and non-convincing. In a search for successful strategies, it is fundamental that the medical, academic and political communities promote a new way to educate for the importance of physical exercise, reinforcing the importance of being active to avoid sedentary derived problems. This goal can be achieved with the education for the negative effects of "inactive physiology". Inactive physiology causes a genetic expression that can lead to metabolic diseases. In the absence of the habits of physical exercise, there is a decreased utilization of a genetic phenotype that is conducive to a healthy state of the organism, instead of a genetic phenotype that can lead to preclinical and clinical conditions that lead to metabolic diseases.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: ricsilvestre@gmail.com (R. Silvestre).

Introdução

O aumento da incidência e prevalência de doenças metabólicas crónicas é uma realidade incontornável nas sociedades modernas. Mas se antes se tratava de um problema de países industrializados e ocidentais devido a processos de globalização de mercados e de cultura, também agora em países em vias de desenvolvimento ou subdesenvolvidos a condição se está a agravar. Os custos, tanto a nível financeiro, como de outros encargos não monetários, para as sociedades e para os indivíduos, são crescentes e muito preocupantes¹. Em Portugal o aumento de condições como a diabetes tipo 2, a obesidade e a doença cardiovascular também é um fator de grande preocupação²⁻⁴. A promoção da prática de exercício físico regular como prevenção primária ainda não é comumente aceite em todos os agentes de saúde, talvez por desconhecimento de princípios básicos da fisiologia do exercício. As iniciativas que existem para a introdução de hábitos de atividade física na população em geral tendem a incidir em benefícios da prática que são vagos e que têm pouca influência junto dos Portugueses. Como prova da falta de sucesso dessas iniciativas basta estudar o número de praticantes regulares de exercício físico ou desporto. Números do Eurobarómetro mostram que em Portugal apenas 9% da população pratica desporto ou faz exercício de uma forma regular, enquanto 24% fá-lo «com alguma regularidade», 11% «raramente» e 55% «nunca faz». E quando se analisa atividade física fora do modelo da prática de desporto ou de exercício físico, Portugal (36%), juntamente com a Itália (33%) e Chipre (32%) são os países da Europa onde se faz menos atividade física⁵. Numa procura de estratégias de intervenção bem-sucedidas, é fundamental que a comunidade médica, académica e política aposte numa nova forma de transmitir a importância da atividade física, reforçando a importância de se ser ativo para evitar os problemas associados ao sedentarismo, apostando assim numa maior informação ao público e aos profissionais de saúde sobre o conceito da «fisiologia da inatividade». Num estudo realizado nos Estados Unidos, um total de 91% dos casos de diabetes tipo 2⁶ e 82% dos casos de doença coronária⁷ eram atribuíveis ao sedentarismo, entre outros fatores explicativos como o índice de massa corporal elevado, dietas com elevado teor de gorduras saturadas e carga glicémica elevada e ainda hábitos tabágicos. Outros estudos mostram que aproximadamente 30 a 50% de todos os casos de diabetes tipo 2⁷, doença coronária⁸ e cancro do cólon⁹ podem ser prevenidos com a prática de 30 minutos de atividade física moderada ou intensa. Estudos como estes alertam para o facto de que a maioria das mortes nos Estados Unidos tem uma origem comportamental, sendo que a inatividade física é a terceira causa destes resultados. A inatividade física é também, neste caso de uma forma indireta, a segunda causa associada ao aumento de obesidade que é, por sua vez, responsável por 10% da mortalidade nesse país¹⁰. Existe uma necessidade, por parte dos profissionais de saúde e agentes académicos, de entender melhor quais os mecanismos a nível celular, molecular e genético da não prática de exercício físico, e adicionar esse conhecimento na informação que é transmitida aos pacientes, aos utentes e à comunidade em geral. Neste manuscrito desenvolve-se o conceito de fisiologia da inatividade e a sua relação com o desenvolvimento de desordens a nível metabólico e fisiológico que conduzem à incidência e prevalência de doenças crónicas. Algumas sugestões são igualmente apresentadas para o desenvolvimento de um novo paradigma de intervenção para a promoção da prática regular de exercício físico.

Métodos

A metodologia utilizada para a criação deste artigo tratou-se de uma revisão bibliográfica de um «corpo de conhecimento» sobre quais os efeitos a nível molecular do sedentarismo, identificado

como a ausência de hábitos de atividade física moderada ou intensa. A literatura científica selecionada pode ser encontrada em revistas científicas tanto de natureza clínica, nutricional, metabólica e fisiológica. Para além da revisão efetuada, parte do artigo resulta da experiência de trabalhos anteriores com as respostas fisiológicas à prática de atividade física e da sua ausência por parte dos autores.

As origens do metabolismo humano

Existe atualmente evidência que certos comportamentos, sendo um deles a inatividade física, que passará a ser definida neste artigo como a realização de menos de 30 minutos por dia de marcha acelerada, são responsáveis por doenças crónicas¹¹. Fatores comportamentais são responsáveis pela expressão de um conjunto de genes que resultam num fenótipo que facilita o aparecimento de problemas metabólicos e, mais tarde, sintomatologia clínica. A inatividade física é considerada como um dos mais importantes comportamentos que pode causar estes problemas. O *Homo sapiens* ainda é uma espécie que se caracteriza por um metabolismo adaptado a um estilo de vida pré-industrial e pré-agricultural, onde predominavam as atividades físicas de caçadores-coletores que não sofreram nenhuma alteração significativa durante 10 000 anos¹². Nesse passado recente, a atividade física era maioritariamente para funções básicas como procura de comida, recolha de água, colheita de materiais combustíveis para fogueiras, quando necessário a realização de migrações espontâneas, luta por posse de terra, jogos e atividades sociais dentro e entre tribos. Pode-se assumir que os indivíduos que tinham um fenótipo mais propício à realização, de forma regular, de atividade física moderada e até intensa, seriam mais facilmente capazes de resistir a pressões seletivas, perpetuando assim os seus genes. A juntar a esta exigência de aptidão física, há também a ter em conta a escassez de alimentos e a sua constituição. Esta falta de nutrientes é o suporte para o conceito de «gene económico» apresentado por Neel e colegas em 1962¹³, onde se propõe que os indivíduos com um metabolismo mais económico conseguiriam converter mais facilmente calorias ingeridas em acumulação de gordura para serem utilizadas em períodos de falta de alimentos¹⁴. Em contrapartida, uma redução no aporte energético causaria um conjunto de respostas metabólicas, endocrinológicas, fisiológicas e bioquímicas que são visíveis em estados de má nutrição ou de jejum prolongado, sendo um dos exemplos mais conhecidos a utilização de aminoácidos para o processo metabólico de neoglucogénese no fígado¹⁵. Este tipo de modificação do organismo para responder a necessidades de regulação energética é também conhecido por «flexibilidade metabólica», que tanto assegura a sobrevivência do organismo em situações de excesso de nutrientes ou na escassez alimentar. Existe evidência que o conceito de «flexibilidade metabólica» para processos resultantes de ingestão de alimentos¹⁶ pode ser também observado no caso da realização de exercício físico¹⁷. De facto, o sedentarismo é um estado «anormal» para um genoma programado para responder a uma estimulação fisiológica e metabólica resultante da realização de exercício físico. Esta «flexibilidade metabólica», que a falta de prática de exercício físico pode, em parte, explicar, causa disfunções metabólicas que levam a eventuais doenças crónicas como diabetes tipo 2, aterosclerose, obesidade, hipertensão, cancro, etc. A atividade física regular era uma parte integral na vida quotidiana dos nossos antepassados¹⁸, e fósseis de homínidos caçadores-coletores mostram que esses indivíduos eram mais musculados e fortes que membros de sociedades pós-revolução agrícola¹². Em sociedades modernas, o «atual» ser humano, encontra-se numa situação de risco por continuar a ter um código genético que favorece o armazenamento de energia numa época onde existe um acesso fácil a uma abundância de alimentos¹⁴, criando assim uma acumulação de massa gorda que não é utilizada como fonte energética. Pode ser que, tal como parece existir um fenótipo economicista a nível

da acumulação de energia, possa também existir um fenótipo de exercício. Quando o sedentarismo é a normalidade, existe uma regulação negativa deste fenótipo que se associa ao fenótipo economicista. Esta conjugação facilita o aparecimento de condições como a síndrome metabólica.

O «fenótipo de exercício»

A condição de inatividade física pode muito facilmente ultrapassar uma situação de ausência de risco para desenvolver complicações metabólicas e criar patofisiologias, uma vez que o nosso organismo está programado para ter um metabolismo mais saudável em ausência de atividade física. Devido à instalação do sedentarismo, alguns processos metabólicos tal como a oxidação de substratos pode-se tornar menos eficiente, com disfunções nos processos de homeostase programados para promoção de estados saudáveis¹⁹. James Neel, em 1999²⁰, descreveu o «síndrome da disrupção da homeostase genética» devido a prolongados períodos de inatividade física, que é contrário a um balanço energético desejado. A inatividade física pode conduzir a uma perda de aptidão física resultante de uma disfunção genética, não por causa da uma deficiência do gene, mas devido a uma falta de interação da atividade física com o gene. Em modelos animais que são sujeitos a uma carga externa conducente a hipertrofia muscular observam-se aumento de RNA mensageiro (RNAm) responsável pela síntese de actina assim como um aumento da síntese proteica miofibrilar²¹. Igualmente, é observado um aumento da quantidade de proteína miofibrilar²². Um dos reguladores mais conhecidos a nível do gene promotor da α -actina muscular é o elemento responsivo no soro 1 (SRE1)²³. Em músculos sujeitos a trabalho de força com o objetivo de hipertrofia, a deleção do SRE1 diminui a atividade do promotor de α -actina²². Alterações no músculo-esquelético durante treino com cargas adicionais são resultantes igualmente de um aumento na tradução do RNAm provocando um ambiente propício para o aumento de produção de novas proteínas. Este aumento de tradução é provavelmente sinalizado pela enzima p70^{S6K} que é responsável pelo aumento da síntese proteica²⁴. Outros tipos de solicitação física, como é o caso de trabalho de flexibilidade podem também ter efeitos a nível de transcrição genética, como por exemplo, aumentos de isoformas de RNAm resultantes em síntese de fatores de crescimento insulínemicos tipo I (IGF-1) dentro de fibras musculares²⁵ ou de péptidos tipo IGF-1 no tecido muscular²⁶. Existem assim observações suficientes para desenvolver a hipótese que o exercício físico faz parte de um património genético favorável para o desenvolvimento de aptidão física, e que esse exercício físico deve ser regular de forma a «ativar» esse fenótipo de exercício.

Efeitos da inatividade física – resistência à insulina

A inatividade física aumenta o risco de desenvolver diabetes tipo 2 em sujeitos com peso considerado saudável²⁷. O efeito protetor da atividade física parece ser mediado por uma melhoria na sensibilidade à insulina que se relaciona com variáveis metabólicas como o colesterol presente nas lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), e a trigliceridemia²⁸. Está estabelecido que a normalização da glicémia depois de uma refeição, com o concomitante controlo da concentração de insulina sérica, acontece de uma forma mais lenta em sujeitos anteriormente ativos que se tornaram sedentários²⁹ ou que estiveram acamados³⁰. Assim, podemos verificar que o sedentarismo pode ser um fator de desenvolvimento de diabetes tipo 2 uma vez que a inatividade física aumenta os períodos de hiperglicémia pós-prandial o que causa uma hiperinsulinémia prolongada. No caso de se desenvolver resistência à insulina, as células beta no pâncreas compensam essa mesma resistência com aumentos na produção de insulina até ao momento onde existe uma falência das células na sua função. O exercício contribui para

a sensibilidade à insulina primariamente com ações celulares que aumentam o número e atividade de transportadores de glucose³¹. O tecido músculo-esquelético é o tecido preferencial para a regulação da glicémia seja por mecanismos insulínicos ou insulino-independentes³². A primeira deficiência observável em pacientes com diabetes tipo 2 é a incapacidade do músculo de retirar glucose da circulação, deixando assim de ser uma das formas que o organismo tem para a regulação da glicémia^{33,34}. A resistência à insulina aumenta rapidamente após apenas alguns dias de inatividade física³⁵. A diminuição da ação da insulina após a cessação da prática de exercício é devida mais a uma diminuição da sensibilidade à insulina do que à resposta do pâncreas a necessidades de aumento de insulina. O efeito insulino-independente do exercício acontece devido à entrada de glucose na célula por causa de translocase de transportadores de glucose, especialmente a isoforma 4 (GLUT-4), a isoforma destes transportadores mais presente em células do tecido muscular. Estudos com mecanismos moleculares mostram que os sinais celulares que levam à entrada de glucose para as células do tecido muscular são diferentes se forem mediados pela presença de insulina na circulação ou por efeito do exercício³¹. Winder e Hardie apresentaram uma proposta de mecanismo para efeito do exercício na utilização de substratos energéticos^{36,37} nomeadamente através da regulação da AMP cinase (AMPK), uma proteína que regula o funcionamento da célula mediante a sua condição energética, e que tem efeitos múltiplos que se relacionam com aumentos da oxidação de ácidos gordos através de uma inativação da acetil-CoA carboxilase, ou com aumento da oxidação de glucose através da ativação da 5-aminimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside que aumenta a expressão do RNAm para a produção de transportadores GLUT-4³⁸ com um aumento da síntese dos transportadores³⁹ em fibras musculares de ativação rápida. Em fibras de ativação mais lenta, ainda não existe um modelo experimental que explique totalmente quais os mecanismos para a entrada de glucose para dentro dessas células de forma insulino-independente. A evidência atual aponta para que não seja a AMPK responsável diretamente por esse processo durante o exercício. Outros mecanismos possíveis podem ser um aumento de Ca²⁺⁴⁰, proteína cinase C⁴¹, monóxido de azoto⁴² ou quantidade de glicogénio muscular⁴³. Independentemente do mecanismo, o sedentarismo causa uma diminuição na atividade celular que se observa durante a prática de exercício físico, o que se traduz por um aumento da resistência à insulina, diminuição da expressão e atividade dos transportadores de glucose, uma menor utilização da glucose como substrato energético o que causa aumentos da glicémia e insulinémia.

Efeitos da inatividade física – fatores de risco de doença cardiovascular

É consensualmente aceite que a inatividade física é um fator de risco para o desenvolvimento de doença coronária aumentando os fatores de risco lipídicos e não lipídicos da síndrome metabólica e pode ainda diminuir a capacidade cardiovascular e a circulação coronária⁴⁴. A atividade física regular reduz os níveis das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), aumenta a concentração de colesterol nas lipoproteínas de alta densidade (HDL) e, em algumas pessoas, diminui os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). São observadas também melhorias em valores de tensão arterial e de função endotelial⁴⁴. A doença cardiovascular foi a principal causa de morte primária nos EUA em 1998, tendo sido responsável por 949 619 mortes (41% do total de óbitos) com a inatividade física a ser um dos fatores que contribuem para esses valores de mortalidade. Num estudo que verificou os níveis de atividade física em enfermeiras e enfermeiros da Universidade de Harvard verificou-se que até 30% da doença coronária pode ser prevenida por 2h30min de marcha rápida por semana (acima de 5 km/h)^{8,45}. Com

prática de atividade física moderada cerca de 284 886 mortes teriam sido prevenidas (cerca de 12% de todas as mortes dos EUA)⁴⁶. Um dos locais fundamentais para entender o efeito da inatividade física é o endotélio. Conhecendo o funcionamento deste tecido e a sua importância para a saúde cardiovascular pode-se avaliar melhor qual o efeito da inatividade na função hemodinâmica. Existe evidência que a disfunção endotelial é o evento primário no desenvolvimento de aterosclerose⁴⁷. De facto, avaliar a função endotelial passou a ter grande importância para a detecção prévia de doença cardiovascular⁴⁸. Os dados atuais apontam para o conceito de que a inatividade física produz disfunção endotelial, em parte, através da falta de estímulos pulsáteis na corrente sanguínea por causa de uma diminuição no estímulo para a vasodilatação (estímulo agudo) e no alargamento estrutural (crónico) que são adaptações comuns nos indivíduos fisicamente ativos⁴⁹. Além dos seus efeitos na corrente sanguínea, a inatividade física também aumenta a disfunção endotelial de forma indireta através da sua modulação de outras variáveis de natureza física e metabólica⁵⁰. Por exemplo, a obesidade e a resistência à insulina estão associadas com uma incapacidade de vasodilatação do endotélio⁵¹. Pacientes com diabetes de tipo 1 ou 2 possuem anormalidades significativas na função endotelial⁵⁰. Uma baixa concentração sérica das HDL está associada com disfunção vasomotora do endotélio⁵². Terapias com o objetivo de subir esses mesmos níveis podem melhorar essa mesma função independentemente dos níveis de LDL⁵³. A hipercolesterolemia, a diabetes tipo 2 e a hipertensão estão associadas a uma reduzida síntese e/ou uma maior degradação do monóxido de azoto vascular⁵⁴, o que reduz o diâmetro dos vasos. A redução da atividade vascular do monóxido de azoto também poderá desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento da aterosclerose. O exercício diminui estes processos de doença através do aumento da produção dos níveis de monóxido de azoto nas células endoteliais⁵⁵. O treino de pacientes com doença coronária atenuou a contração dos vasos sanguíneos em resposta à acetilcolina através da melhoria da vasodilatação do endotélio nos vasos coronários⁵⁶. A inatividade física diminui os níveis de produção de monóxido de azoto por não haver estímulo nos vasos, baixando, desta forma a expressão da sintase de monóxido de azoto⁴⁹. Estudos que utilizaram o exercício para recuperar de condições sedentárias têm mostrado uma série progressiva de adaptações iniciadas pelo monóxido de azoto⁵⁷ com maior capacidade de produção de vasodilatação e aumento da circulação dos vasos⁵⁸. A realização de exercício físico por um indivíduo sedentário causa aumentos de velocidade e de pressão do sangue nas células do endotélio nos vasos sanguíneos, o que, por sua vez, aumenta os níveis de síntese de monóxido de azoto e na presença e difusão do gás a nível endotelial⁵⁷. Pensa-se que a vasodilatação produzida pelo exercício é mediada, em parte, por stress fisiológico⁵⁹. Células endoteliais em cultura quando expostas a uma maior circulação sanguínea tiveram aumentos dos níveis de RNAm de sintase de monóxido de azoto⁶⁰. Evidência mostra que a realização de exercício físico moderado durante quatro semanas aumentou o diâmetro arterial em jovens normotensos que eram sedentários⁶¹. Indivíduos sedentários têm uma rigidez arterial maior do que indivíduos treinados⁶²⁻⁶⁵. A capacidade aeróbia, níveis de colesterol total e níveis de LDL são correlacionados de forma independente com rigidez arterial em mulheres saudáveis que variavam em idade e estado de capacidade cardiovascular⁶⁵. A continuação de estímulos de atividade física aumenta o diâmetro vascular e este aumento, pensa-se, diminui a possibilidade de haver problemas homeostáticos⁵⁵. A inatividade física, por seu lado, diminui os níveis extracelulares de enzimas antioxidantes, o que aumenta o potencial dos oxidantes para degradarem os aumentos de monóxido de azoto induzidos pelo exercício. Assim, a inatividade física está associada com uma

expressão reduzida de sintase de monóxido de azoto e de enzimas antioxidantes a nível extracelular, menor vasodilatação, maior stress oxidativo e, maior disfunção endotelial⁶⁶.

Efeitos da inatividade física – hiperlipémia

A ação e regulação da lipoproteína lipase (LPL) tem sido de grande auxílio para um entendimento de como se desenvolvem condições que contribuem para o aparecimento de doenças crónicas, tais como a hipertrigliceridémia, a hipercolesterolemia e a obesidade. Vários estudos avaliaram as alterações metabólicas resultantes de uma alteração na expressão enzimática e função da LPL. A atividade reduzida da LPL está associada com aumentos da trigliceridémia⁶⁷⁻⁶⁹, níveis reduzidos de colesterol nas HDL^{67,68}, hipertensão⁷⁰, dislipidémia induzida por diabetes⁷¹ e síndrome metabólica^{72,73}. Em contrapartida, efeitos positivos de uma maior expressão e atividade da LPL têm sido observados na prevenção de obesidade⁷⁴ e resistência à insulina^{74,75}. A LPL é um membro da família genética das lipases de triglicéridos, onde se inclui igualmente a lipase hepática, lipase pancreática e lipase endotelial. A LPL é sintetizada nas células parenquimatosas do coração, assim como no músculo-esquelético, tecido adiposo branco e castanho e no endotélio. A regulação da LPL tem sido utilizada para compreender como é que diferentes tecidos, mas principalmente o músculo-esquelético e o adiposo, contribuem para o desenvolvimento ou prevenção e tratamento de doenças metabólicas. Sabe-se que o exercício e a inatividade física têm ações diferentes que ajudam a entender qual a ação da LPL a nível dos processos metabólicos. A ligação direta entre a inatividade física e a regulação da LPL tem sido estudada recentemente^{69,76}, e tem levantado pistas para a possibilidade de outros processos metabólicos serem explicados igualmente por diminuições na prática de exercício ou até mesmo sedentarismo. Um aumento da expressão e atividade da LPL tem sido observada em estudos com programas de exercício de curta duração^{77,78}, sendo que esse aumento de expressão e atividade traduz-se em expressão genética do RNAm da LPL, e quando o estímulo da prática de exercício cessa, também a expressão da LPL diminui, o que suporta a ideia que o efeito do exercício na transcrição genética é transitório e direto⁷⁷. Estudos com ratos mostram que a maior parte da atividade da LPL em músculos de constituição mais oxidativa perde-se no final de apenas um dia de inatividade. A atividade da enzima começa a diminuir quatro horas depois do final de uma sessão de exercício e ao final de dezoito horas parece voltar a valores basais, com diminuições significativas na remoção dos triglicéridos da circulação e com diminuições nas concentrações de HDL⁶⁸. Num estudo liderado por Hamilton, a introdução do inibidor do fator de transcrição da actomiosina D mostrou que a causa da diminuição da atividade da LPL durante inatividade pode acontecer devido a um aumento na transcrição de outros genes que rapidamente «desligam» a LPL funcional que é encontrada no endotélio capilar. Em contrapartida, na presença do estímulo de exercício, a atividade da LPL é restaurada nas quatro horas a seguir à atividade física de baixa intensidade⁶⁸. Uma questão de grande importância para compreender o funcionamento da fisiologia da inatividade é entender se o efeito que o exercício tem sobre o organismo é centralizado num caminho metabólico, ou se é um efeito generalizado. Em estudos com programas de exercício, vê-se um efeito múltiplo, nomeadamente, diminuição da trigliceridémia, diminuição da glicémia e da insulinémia, quando o exercício é realizado quatro horas, ou doze horas antes de uma refeição quando comparado com a ausência de exercício⁷⁹. Este estilo de observação leva a concluir que o efeito tempo entre sessões de exercício é de grande importância. Há medida que o efeito da sessão de exercício desaparece no tempo, e o sedentarismo se instala, há uma diminuição da ação do exercício físico a nível da sinalética molecular responsável pela expressão e ativação da LPL. Igualmente, devido à ausência de gasto energético

proveniente da prática de exercício físico, a utilização de substratos energéticos derivados da utilização de gordura fica diminuída, particularmente a oxidação de ácidos gordos resultantes da hidrólise de triglicéridos tanto no músculo-esquelético como no adipócito. Esta diminuição de utilização de ácidos gordos para combustível metabólico causa também aumentos da trigliceridemia através de um aumento da produção de VLDL pelo fígado que transportam para a circulação os triglicéridos de origem hepática.

Inatividade – processos inflamatórios

Na última década tem vindo a ser explorado com cada vez mais interesse o impacto que a inatividade tem ao nível do processo inflamatório generalizado que se sabe estar na base de muitas das doenças tanto metabólicas (resistência à insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólica) como cardiovasculares (hipertensão, aterosclerose)⁸⁰. O excesso de peso e a obesidade têm por base um processo inflamatório iniciado com o aumento das reservas de tecido adiposo com hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo que leva à produção tanto pelos próprios adipócitos como da matriz extracelular que o envolve, de várias moléculas pró-inflamatórias que levam ao desenvolvimento de um processo inflamatório sistémico de baixo grau⁸⁰⁻⁸⁴. A maioria das moléculas produzidas são na verdade primariamente libertadas por outras células que não os adipócitos, presentes no estroma vascular, como é o caso dos macrófagos. Em situação de excesso de peso e obesidade existe uma acumulação destes no tecido adiposo tanto por quimiotaxia e infiltração, como por conversão de pré-adipócitos em macrófagos^{6,85-88}. Dentro destas «adipocinas» de sinalização autócrina, parácrina e endócrina incluem-se várias interleucinas (IL)-6, 8, 18, fator de necrose tumoral α (TNF- α), moléculas promotoras da quimiotaxia de monócitos (MCP-1), marginação e adesão celular e vascular (ICAM-1, VCAM-1)^{81-84,89-91}. Processos inflamatórios refletem-se também em aumento dos níveis de proteína-C reativa (PCR)^{80,81,90,91}, entre outras proteínas de fase aguda (PAI-1, Inibidor do Ativador do Plasminogénio tipo 1, SAA, amiloide sérica A). Na obesidade está também aumentada a produção de leptina^{83,84,89,90}, havendo também um decréscimo da expressão de adiponectina e consequentemente das suas propriedades anti-inflamatórias, antiaterogénicas e promoção da sensibilidade à insulina^{92,93}. Estudos têm verificado que o estado inflamatório diminui com o decréscimo da massa de tecido adiposo, tanto pela alteração de estilos de vida que incluem a alteração da dieta e aumento da prática de exercício físico, como através da via cirúrgica (cirurgia bariátrica e lipoaspiração)^{80,83,91}. Igualmente, tem-se verificado uma correlação entre os níveis de atividade física praticada (número de sessões no mês anterior) com valores mais baixos de inflamação sistémica⁹⁴. Contudo não se conhecem ainda os mediadores fisiológicos pelos quais se estabelecem estas relações. Sabe-se que com o aumento da capacidade aeróbia aumenta o dispêndio energético o que influencia diretamente e promove a diminuição do peso e diminuição da percentagem de massa gorda. No entanto existem alguns estudos que demonstram a diminuição da inflamação sem a diminuição significativa destes parâmetros antropométricos. Em estudos com indivíduos com uma prática regular de exercício físico, apesar de não terem beneficiado de uma diminuição do peso, verificou-se a diminuição dos níveis de PCR, IL-6 e IL-18⁹⁵⁻⁹⁷. No entanto estes estudos não são conclusivos, uma vez que apresentam amostras pequenas e foram desenvolvidos com indivíduos que apresentam patologias com níveis de inflamação elevados (diabetes tipo 2, idade avançada e claudicação intermitente). Kondo e colegas variando apenas o exercício físico (nutrição controlada) verificaram que a prática promove a diminuição dos níveis de PCR, leptina e TNF- α , bem como o aumento da adiponectina, em mulheres obesas⁹⁸. Estudos em indivíduos idosos verificaram que o exercício diminuiu em 16% os valores de IL-6 havendo diferenças significativas entre o grupo teste e o controlo, os de PCR em 32% (sem

diferenças significativas entre grupos no final) e uma redução de 12% nos valores de TNF- α ⁹⁹. Para além dos grupos de exercício, em muitos destes estudos está também presente um braço correspondente a alterações dos estilos de vida que compreendem a alteração dos hábitos alimentares (alguns estudos com dietas hipocalóricas, outros apenas com ajuste nutricional e aconselhamento) e de exercício físico. Como é natural para estes casos, praticamente todos os estudos apresentam resultados coincidentes, verificando-se uma diminuição significativa dos valores de inflamação sistémica. O estado de inflamação generalizada reflete-se na prática pela interação com outros sistemas, como é o caso do cardiovascular. A ligação de causalidade existente entre os elevados níveis de colesterol sérico, principalmente de LDL, com a doença cardiovascular é amplamente conhecida¹⁰⁰. A aterosclerose, enquanto um dos fatores de risco para a DCV, depende significativamente dos níveis e tipo de lípidos em circulação, do stress oxidativo do meio, da ativação das células endoteliais e das plaquetas, da estabilidade das placas de ateroma e dos níveis de inflamação globais¹⁰¹. Focando a nossa atenção sobre o processo inflamatório global desencadeado pelo excesso de peso e obesidade, verifica-se que o eixo de comunicação entre o tecido adiposo e a DCV é estabelecido via marcadores de inflamação sintetizados pelo tecido adiposo. Este ambiente de maiores níveis de inflamação tanto locais como sistémicos é caracterizado por concentrações mais elevadas de citocinas e diversas substâncias quimiotáticas. A quimiotaxia, marginação e ativação consequente de neutrófilos, monócitos e células-T promove a formação e acumulação de células esponjosas nas paredes do endotélio que neste nível apresenta já níveis de disfunção elevados com a consequente influência na cascata de coagulação^{102,103}. Estes factos, em conjunto com níveis de stress oxidativos mais elevados (consequência da ativação e desgranulação dos leucócitos aderentes às células endoteliais)¹⁰³, levam-nos à identificação de indicadores «não tradicionais»¹⁰⁴ diretamente relacionados com o processo de DCV desenvolvimento da aterosclerose e sobre os quais o exercício exerce também uma ação positiva. Kullo, Kalenghi & Hensrud verificam uma correlação negativa entre o consumo máximo de oxigénio (VO₂máx) e a concentração de fibrinogénio e da contagem de leucócitos. Para os mesmos indicadores «não tradicionais», fibrinogénio e contagem de leucócitos, observam-se diferenças significativas entre grupos categorizados pelos níveis de aptidão aeróbia; baixa, média e elevada¹⁰⁵. Em indivíduos de meia idade, com excesso de peso/obesidade, após uma intervenção com exercício e dieta durante três semanas, verificou-se uma diminuição dos valores de PCR, moléculas de ativação endotelial e plaquetária (ICAM-1, sP-selectina,) quimiotaxia e adesão de monócitos (diminuição da adesão; MIP-1 α , proteína de inflamação-1 α dos macrófagos; VCAM-1)¹⁰¹ no mesmo estudo verifica-se também uma diminuição dos produtos dos eventos descritos, quer a nível da diminuição do stress oxidativos (diminuição da presença de peróxido de hidrogénio, anião superóxido, e aumento da disponibilidade de monóxido de azoto) quer ao nível da diminuição do enzima MMP-9, metaloproteinase-9 da matriz (indicativo da estabilidade na placa de ateroma, pois degrada o colagénio e elastina da matriz da placa)¹⁰¹. Num estudo experimental de Hamburg e colegas (2007), no qual indivíduos saudáveis foram sujeitos a um protocolo de 5 dias de inatividade forçada (repouso em cama) comparado com um grupo de controlo que manteve a sua atividade normal, verificou-se uma diminuição do diâmetro basal da artéria braquial e diminuição da vasodilatação mediada pelo fluxo sanguíneo¹⁰⁶.

Conclusões

A palavra «sedentário» deriva da palavra latina «*sedentarius*», que significa «aquele que se senta.» Sedentarismo é considerado como a ausência de uma atividade física igual ou maior a 30 minutos de

atividade de intensidade moderada. Esta é a definição consensual por parte do Colégio Americano de Medicina Desportiva (ACSM) que recomenda «a acumulação de pelo menos 30 minutos de atividade de intensidade moderada de preferência todos os dias da semana». No entanto, começam a surgir autores que acham importante uma melhor caracterização de sedentarismo, sendo que se argumenta que atividade física de baixa ou muita baixa intensidade não deve fazer parte da caracterização de «sedentário»¹⁰⁷. Indivíduos que se envolvem em programas que obtenham os objetivos da ACSM ou seja, o suficiente para gastar 200 calorias por dia em atividade física, têm uma elevada probabilidade de não desenvolver complicações metabólicas. E esse deve ser o objetivo primário dos agentes de saúde envolvidos no processo de melhoria da qualidade de vida dos cidadãos. No entanto, não são essas as tendências que se observam na sociedade moderna, onde não só a prevalência da prática de exercício físico não está a aumentar como a promoção dos benefícios da prática de exercício não é suficiente para motivar o cidadão menos informado. De alguma forma, o próprio mundo académico também contribuiu para o estabelecimento de uma ideia que o sedentarismo deve ser considerado como uma «condição controlo» em estudos sobre benefícios de exercício. O «grupo de controlo» é sempre a bitola por onde se avalia qual a ação da intervenção experimental, seja exercício físico só por si ou em conjugação com uma qualquer outra variável (como por exemplo, dieta). A pergunta que se coloca é, não deve ser a condição de exercício regular a condição «normal»? A condição com que devem ser comparados comportamentos que são prejudiciais à saúde metabólica e ao funcionamento fisiológico ótimo? A prática de exercício físico com o concomitante aproveitamento de património genético do ser humano, assim como a flexibilidade metabólica e a maquinaria celular, deve ser considerado como uma terapia a utilizar nas fases de prevenção de doença: primária, de forma a impedir o aparecimento das doenças crónicas, secundária, de forma a fazer uma intervenção antes da condição de doença se instalar, e até mesmo numa fase terciária, servindo de terapia para impedir o desenvolvimento da condição de doença, e até mesmo reverter essa condição, algo que tem sido demonstrado repetidamente em pacientes com diferentes problemas de saúde e que participam em programas de exercício físico, ou que simplesmente aumentam o tempo em atividade física.

Neste artigo, quisemos fazer o argumento que os benefícios do exercício e da atividade física não são completamente explorados, devido a uma perceção (errada) que o sedentarismo é um estado natural para o organismo humano, acompanhado de uma ideia que a prática de exercício ajuda a resolver problemas que acontecem independentemente dessa condição de sedentarismo. É aqui que reside o principal problema. É a inatividade física que na maior parte dos casos causa a expressão genética que será a principal causa para o desenvolvimento das doenças. Na ausência da prática de exercício, existe um subaproveitamento do fenótipo «normal», ou seja, um fenótipo onde os nossos genes se encontram em estado ótimo para promover um estado saudável, para um fenótipo pré-clínico, ou até mesmo clínico de expressão de condições de doenças crónicas. Assim, estaremos mais próximos de entender a extensão do problema da epidemiologia das doenças ditas de sociedades desenvolvidas, se consideramos a inatividade como um fator direto para o aparecimento e desenvolvimento de doenças crónicas e não um fator auxiliar. À medida que a medicina e as disciplinas relacionadas com o estudo do corpo humano avançam para um mundo onde o genoma passará a ser uma das disciplinas de estudo para o diagnóstico e tratamento de doenças, importará conhecer melhor qual o efeito da fisiologia do exercício a nível do funcionamento dos genes, células, tecidos, e interações que possam existir com outros comportamentos como, ingestão alimentar, hábitos nocivos, questões emocionais, medicação, etc. Estes efeitos podem ser medidos através de respostas hormonais, expressões enzimáticas, produção proteica entre outras. Esse raciocínio pode ser

estendido agora para a fisiologia da inatividade, onde esses mesmos indicadores podem ser a evidência de uma ausência de ativação de genes, com resultado em sinalética química não ótima, que por sua vez causa um funcionamento celular ineficiente com problemas associados a esse mau funcionamento, tais como, resistência à insulina, hiperlipidémia, inflamação, com os efeitos nefastos sobejamente conhecidos. Nesta revisão quisemos apresentar o conceito de fisiologia da inatividade, e como esta disciplina de estudo deve ser cada vez mais apreciada e desenvolvida.

Bibliografia

- Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs. *JAMA*. 1996;276:1473-9.
- Jorge Z, Nobre A, Castro J. Prevalência de diabetes mellitus tipo 1 em Portugal, 1995-1999. *Acta Med Port*. 2003;16:251-3.
- do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev*. 2008;9:11-9.
- Abreu A, Bettencour TN, Fontes P. Panorama Nacional de Reabilitação Cardíaca em 2007-2009. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:545-58.
- Eurobarometer Sport and Physical Activity. Em: Directorate General Education and Culture. TNS Opinion & Social. Brussels, Belgium 2010. 9-16.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345:790-7.
- Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*. 2000;343:16-22.
- Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1999;341:650-8.
- Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control*. 1997;8:649-66.
- Hahn RA, Teutsch SM, Rothenberg RB, Marks JS. Excess deaths from nine chronic diseases in the United States. *JAMA*. 1986;264:2654-9.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;13:78-85.
- Eaton SB, Konner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med*. 1988;84:739-49.
- Neel JV. Diabetes Mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress". *Am J Hum Genet*. 1962;14:353-62.
- Wendorf M, Goldfine ID. Archaeology of NIDDM. Excavation of the "thrifty" genotype. *Diabetes*. 1991;40:161-5.
- Shetty PS. Adaptation to low energy intakes: the responses and limits to low intakes in infants, children and adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:S14-S33.
- Eliu M, Stubbs RJ, Henry CJ. Differences in fat, carbohydrate, and protein metabolism between lean and obese subjects undergoing total starvation. *Obes Res*. 1999;7:597-604.
- Hollloszy JO, Booth FW. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Annu Rev Physiol*. 1976;38:273-91.
- Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB, Eaton SB3rd. Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med*. 1998;19:328-35.
- Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*. 2002;93:3-30.
- Neel JV. The "thrifty genotype" in 1998. *Nutr Rev*. 1999;57:S2-S9.
- Laurent GJ, Sparrow MP, Millward DJ. Turnover of muscle protein in the fowl. Changes in rates of protein synthesis and breakdown during hypertrophy of the anterior and posterior latissimus dorsi muscles. *Bioch J*. 1978;176:407-17.
- Carson JA, Yan Z, Booth FW, Coleman ME, Schwartz RJ, Stump CS. Regulation of skeletal alpha-actin promoter in young chickens during hypertrophy caused by stretch overload. *Am J Physiol*. 1995;268:C918-924.
- Lee TC, Shi Y, Schwartz RJ. Displacement of BrdUrd-induced YY1 by serum response factor activates skeletal alpha-actin transcription in embryonic myoblasts. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89:9814-8.
- Baar K, Esser K. Phosphorylation of p70(S6k), correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol Cell Phys*. 1999;276:C120-127.
- McKoy G, Ashley W, Mander J, Yang SY, Williams N, Russell B, et al. Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol*. 1999;516:583-92.
- Adams GR, Haddad F, Baldwin KM. Time course of changes in markers of myogenesis in overloaded rat skeletal muscles. *J Appl Physiol*. 1999;87:1705-12.
- Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999;282:1433-9.
- James RW. Diabetes and other coronary heart disease risk equivalents. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:425-31.

29. Heath GW, Gavin JR3rd, Hinderliter JM, Hagberg JM, Bloomfield SA, Holloszy JO. Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 1983;55:512-7.
30. Lipman RL, Raskin P, Love T, Triebwasser J, Lecocq FR, Schnure JJ. Glucose intolerance during decreased physical activity in man. *Diabetes.* 1972;21:101-7.
31. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med.* 1998;49:235-61.
32. Katz LD, Glickman MG, Rapoport S, Ferrannini E, DeFronzo RA. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes.* 1983;32:675-9.
33. Kahn CR, Vicent D, Doria A. Genetics of non-insulin-dependent type-II diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 1996;47:509-31.
34. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1997;5:177-269.
35. Vukovich MD, Arciero PJ, Kohrt WM, Racette SB, Hansen PA, Holloszy JO. Changes in insulin action and GLUT-4 with 6 days of inactivity in endurance runners. *J Appl Physiol.* 1996;80:240-4.
36. Winder WW, Hardie DG. Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1996;270:E299-E304.
37. Winder WW. Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2001;91:1017-28.
38. Zheng D, MacLean PS, Pohnert SC, Knight JB, Olson AL, Winder WW, et al. Regulation of muscle GLUT-4 transcription by AMP-activated protein kinase. *J Appl Physiol.* 2001;91:1073-83.
39. Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW. Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol.* 1999;87:1990-5.
40. Hansen PA, Corbett JA, Holloszy JO. Phorbol esters stimulate muscle glucose transport by a mechanism distinct from the insulin and hypoxia pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1997;273:E28-E36.
41. Wojtaszewski JF, Laustsen JL, Derave W, Richter EA. Hypoxia and contractions do not utilize the same signaling mechanism in stimulating skeletal muscle glucose transport. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1380:396-404.
42. Balon TW, Nadler JL. Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol.* 1994;77:2519-21.
43. Richter EA, Derave W, Wojtaszewski JF. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. *J Physiol.* 2001;535:313-22.
44. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of The third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
45. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Rexrode KM, Willett WC, et al. Physical Activity and risk of stroke in women. *JAMA.* 2000;283:2961-7.
46. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Maccera CA, Boucharde C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995;273:402-7.
47. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
48. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:631-8.
49. Bowles DK, Woodman CR, Laughlin MH. Coronary smooth muscle and endothelial adaptations to exercise training. *Exercise Sport Sci Ver.* 2000;28:57-62.
50. Abdu TA, Elhadd T, Pfeifer M, Clayton RN. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:257-65.
51. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, Turcato E, Covi G, Armellini F, et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:936-42.
52. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, Saubier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation.* 1994;89:2525-32.
53. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S, et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2000;101:1773-9.
54. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol.* 2000;190:244-54.
55. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000;14:1685-96.
56. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:454-60.
57. McAllister RM, Laughlin MH. Short-term exercise training alters responses of porcine femoral and brachial arteries. *J Appl Physiol.* 1997;82:1438-44.
58. Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997;273:H2186-H2191.
59. Cooke JP, Tsao PS. Go with the flow. *Circulation.* 2001;103:2773-5.
60. Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, et al. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest.* 1992;90:2092-6.
61. Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1994;266:H693-H701.
62. Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogen HG, Firmin DN, Klipstein RH, Rees RS, et al. Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease. *Br Heart J.* 1989;62:90-6.
63. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation.* 1993;88:1456-62.
64. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL, Dart AM. Arterial Compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1995;268: H411-H418.
65. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:127-32.
66. Fukui T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest.* 2000;105:1631-9.
67. Herd SL, Kiens B, Boobis LH, Hardman AE. Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism.* 2001;50:756.
68. Bey L, Hamilton MT. Suppression of skeletal muscle lipoprotein lipase activity during physical inactivity: a molecular reason to maintain daily low-intensity activity. *J Physiol.* 2003;551:673-82.
69. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Exercise physiology versus inactivity physiology: an essential concept for understanding lipoprotein lipase regulation. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32:161-6.
70. Stump CS, Hamilton MT, Sowers JR. Effect of antihypertensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:796-806.
71. Shimada M, Ishibashi S, Gotoda T, Kawamura M, Yamamoto K, Inaba T, et al. Overexpression of human lipoprotein lipase protects diabetic transgenic mice from diabetic hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1688-94.
72. Saiki A, Oyama T, Endo K, Ebisuno M, Ohira M, Koide N, et al. Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:93-101.
73. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Acharya J, Hergenc G, et al. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is associated with metabolic syndrome and lipid levels among Turks. *Clin Chim Acta.* 2007;383:110-5.
74. Jensen DR, Schlaepfer IR, Morin CL, Pennington DS, Marcell T, Ammon SM, et al. Prevention of diet-induced obesity in transgenic mice overexpressing skeletal muscle lipoprotein lipase. *Am J Physiol.* 1997;273: R683-R689.
75. Kitajima S, Morimoto M, Liu E, Koike T, Higaki Y, Taura Y, et al. Overexpression of lipoprotein lipase improves insulin resistance induced by a high-fat diet in transgenic rabbits. *Diabetologia.* 2004; 47:1202-9.
76. Zderic TW, Hamilton MT. Physical inactivity amplifies the sensitivity of skeletal muscle to the lipid-induced downregulation of lipoprotein lipase activity. *J Appl Physiol.* 2006;100:249-57.
77. Seip RL, Mair K, Cole TG, Semenkovich CF. Induction of human skeletal muscle lipoprotein lipase gene expression by short-term exercise is transient. *Am J Physiol.* 1997;272: E255-E261.
78. Hamilton MT, Etienne J, McClure WC, Pavey BS, Holloway AK. Role of local contractile activity and muscle fiber type on LPL regulation during exercise. *Am J Physiol.* 1998;275:E1016-E1022.
79. Silvestre R, Kraemer WJ, Quann EE, Seip RL, Maresh CM, Vingren JL, et al. Effects of exercise at different times on postprandial lipemia and endothelial function. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:264-74.
80. Nicklas B, Beavers K. Exercise, weight loss and effects on inflammation. *Curr Cardio Risk Rep.* 2010;4:284-92.
81. Petersen A, Pedersen B. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;4:1154-62.
82. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4-12.
83. Ahima R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity.* 2006;14(Suppl 5): 242S-249S.
84. Hansen D, Dendale P, Beelen M, Jonkers RA, Mullens A, Corluy L, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109:397-404.
85. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage – evidence of plasticity. *J Biol Chem.* 2003;278:9850-5.
86. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-808.
87. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagau M, et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1654-9.
88. Gutierrez D, Puglisi M, Hasty A. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep.* 2009;9:26-32.
89. Trayhurn P, Wood I. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92:347-55.
90. Fain J. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:1-21.

91. Tziomalos K, Dimitroula HV, Katsiki N, Savopoulos C, Hatzitolios AI. Effects of lifestyle measures, antiobesity agents, and bariatric surgery on serological markers of inflammation in obese patients. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:1-15.
92. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003;52:942-7.
93. Simpson K, Singh M. Effects of exercise on adiponectin: a systemic review. *Obesity*. 2008;16:241-56.
94. Abramson J, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Int Med*. 2002;162:1286-92.
95. Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, Gosling P, Shearman CP. Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;14:344-50.
96. Kadoglou N, Iliadis F, Angelopoulou N. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Rehabil*. 2007;14:837-43.
97. Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in the elderly. *J Am Geriatrics Soc*. 2008;56:2045-52.
98. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J*. 2006;53:189-95.
99. Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;88: 805-8.
100. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); International Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2007;14 (Suppl 2):E1-E40.
101. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol*. 2006;100:1657-65.
102. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulfloor J, Gagau M, et al. Adipose tissue macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1654-9.
103. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, De Pascalis S, Muscari A. The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis. *J Biomed Sci*. 2009;16:112.
104. Church TS, Finley CE, Earnest CP, Kampert JB, Gibbons LW, Blair SN. Relative associations of fitness and fatness to fibrinogen, white blood cell count, uric acid and metabolic syndrome. *Int J Obes*. 2002;26:805-13.
105. Kullo I, Khaleghl M, Henrud D. Markers of inflammation are inversely associated with VO₂max in asymptomatic men. *J Appl Physiol*. 2007;102:1374-9.
106. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL, Shenouda SM, Widlansky ME, Schulz E, et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2650-6.
107. Pate R, O'Neill J, Lobelo F. The evolving definition of "sedentary". *Ex Sport Sci Rev*. 2008;36:173-8.