



REGULAÇÃO DO METABOLISMO HEPÁTICO DE LIPÍDIOS: IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA

Fabio Santos Lira

Universidade Federal de São Paulo - Brasil

RESUMO

O metabolismo lipídico no fígado é um processo complexo que envolve, entre outros a síntese e secreção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), corpos cetônicos, bem como altas taxas de oxidação dos ácidos graxos, síntese e esterificação. O treinamento físico induz várias alterações no metabolismo lipídico no fígado, incluindo a secreção de VLDL e oxidação dos ácidos graxos. Essas observações são mais evidentes em estados de doença, como obesidade e no quadro da caquexia associada ao câncer. Nossa compreensão sobre os mecanismos que direcionam as adaptações metabólicas no fígado com a adoção do protocolo de treinamento físico tem avançado consideravelmente nos últimos anos, mas ainda há muito a ser aprendido. Mais recentemente, tem sido sugerido a utilização do treinamento físico sobre a prevenção e tratamento da esteatose hepática não alcoólica.

ABSTRACT

Lipid metabolism in the liver is a complex process that among others involves the synthesis and secretion of very low density lipoproteins (VLDL), ketone bodies, as well as high rates of fatty acid oxidation, synthesis, and esterification. Exercise training induced several changes in lipid metabolism in liver including secretion of VLDL and fatty acid oxidation. These observations are more evident in disease states such as obesity and cancer cachexia. Our understanding of the mechanisms leading to metabolic adaptations in liver with exercise training has advanced considerably in recent years, but much remains to be learned. More recently, suggest of exercise training has been put forward for prevent and treatment fat liver. The purpose of the present review is to summarize and discuss the merit of such new knowledge.

INTRODUÇÃO

Está bem estabelecido que a inatividade física está relacionada com excesso de triacilglicerol (TAG) circulante, que contribuem, pelo menos parcialmente, para aumentar o risco de doenças, como arteriosclerose, esteatose hepática, diabetes e obesidade (Pedersen, 2009; Lira et al 2010a). Por outro lado, o treinamento físico crônico tem sido mostrado ter efeitos favoráveis sobre o perfil lipídico (Belmonte et al 2004; Lira et al 2008; chapados et al 2009). Neste contexto, o aumento da prática de exercício físico, principalmente o exercício aeróbio contínuo, tem sido considerado uma das melhores estratégias não-farmacológicas na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares (Pedersen 2009).

O metabolismo lipídico no fígado é um processo complexo que envolve, entre outros a síntese e secreção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), corpos cetônicos, bem como altas taxas de oxidação dos ácidos graxos, síntese e

esterificação. As principais funções do tecido hepático é captar, montar e secretar os lipídios, nas suas diferentes frações, e contribuir no fornecimento de TAG para geração e reposição energética. Após o exercício físico o metabolismo lipídico hepático possui papel primordial para reposição do triacilglicerol intramuscular (Belmonte et al, 2004). Todo sincronismo do metabolismo lipídico é desestabilizado em situações de doenças, tais como a obesidade e o quadro da caquexia associada ao câncer. Nestas situações, o fígado tem suas funções prejudicadas, direcionando em muitas vezes, no quadro de esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado). Neste contexto, estudos buscam explorar o exercício como estratégia não farmacológica no combate e prevenção do acúmulo excessivo de gordura hepática nestas doenças.

Acerca disto, o laboratório de metabolismo lipídico, situado no Instituto de Ciências Biomédicas, na Universidade de São Paulo, coordenado pela Professora Marília Seelaender, busca compreender os mecanismos pelos quais a adoção do protocolo de exercício aeróbico crônico exerce seus efeitos benéficos sobre a prevenção e tratamento do acúmulo de lipídios excessivo no fígado, em modelo experimental de caquexia associada ao câncer.

Em 2008, seu grupo de pesquisa publicou dados preliminares sobre os ajustes fisiológicos impostos pela adoção do protocolo de treinamento aeróbico no fígado de animais (ratos Wistar machos) que portavam tumor. Os animais sedentários que portavam o tumor de Walker 256 (tumor de mama) exibiam o quadro da esteatose hepática, e este quadro foi acompanhado pela redução na produção da lipoproteína de muito baixa densidade (very low density lipoprotein – VLDL), e conseqüente hipertriacilglicerolemia. Quando os animais portadores do tumor tinham sido previamente submetidos ao protocolo de exercício aeróbico moderado, este quadro não era mais observado, demonstrando, em parte, que o metabolismo das lipoproteínas estava restabelecido (Lira et al, 2008).

Magkos (2009) descreveu recentemente possíveis rotas da remoção da VLDL e TAG do plasma, incluindo a hidrólise pela lipase de lipoproteína (LPL) e possivelmente também pela lipase hepática, a transferência de TAG para outras lipoproteínas, tais como lipoproteína de alta densidade (high density lipoprotein - HDL), através de troca de lipídios neutros, a conversão de VLDL para lipoproteínas de baixa densidade (LDL), bem como a remoção das partículas VLDL do plasma a partir da interação com receptores hepáticos e/ou periféricos (Magkos et al 2007; Magkos et al 2008; Tsekouras et al 2008).

Por outro lado, é bem documentado que o exercício físico regular é capaz de induzir um aumento da expressão do gene da LPL e de sua atividade no músculo esquelético (Seip e Semenkovich 1998; Magkos et al 2007), resultando em menor concentração da VLDL e TAG no plasma, que também está ligado com a produção diminuída no fígado VLDL (Lira et al 2008; Chapados et al 2009). Isto pode constituir um mecanismo fundamental de regulação induzida pelo exercício, para reduzir os níveis de VLDL e TAG.

Mais recentemente, o grupo da Professora Marília Seelaender apresentou resultados sobre a oxidação mitocondrial de lipídios nos hepatócitos, mais especificamente sobre o transporte mitocondrial dos ácidos graxos pelo complexo enzimático carnitina palmitoil transferase (Yamashita et al 2008), e sua relação com o quadro da esteatose hepática em animais portadores de tumor, sedentários e treinados (Lira et al 2010b). Os dados obtidos demonstram que, animais sedentários portadores do tumor apresentavam uma menor capacidade de transporte ácidos graxos nas mitocôndrias dos hepatócitos, sendo este, outro fator no agravamento na instalação no acúmulo de lipídios no fígado. Em contrapartida, quando os animais eram inseridos previamente no protocolo de exercício aeróbico moderado, observou-se aumento na capacidade de transporte dos ácidos graxos, prevenindo desta maneira, a instalação do quadro da esteatose hepática.

Tomados em conjunto, os estudos conduzidos pelo grupo da Professora Marília Seelaender, demonstraram que, a adoção do protocolo de exercício aeróbico moderado, preveniu a instalação do quadro da esteatose hepática, tanto pelo restabelecimento no metabolismo das lipoproteínas, quanto pelo aumento na capacidade do transporte mitocondrial de ácidos

graxos nos hepatócitos. Desta maneira, o exercício aeróbico crônico exerce ajustes benéficos em ratos portadores de tumor, sendo uma excelente estratégia na prevenção e, muito possível, no tratamento.

REFERENCIAS

Belmonte MA, Aoki MS, Tavares FL, Seelaender MC. Rat myocellular and perimysial intramuscular triacylglycerol: a histological approach. **Med Sci Sports Exerc.** 2004 Jan;36(1):60-7.

Chapados NA, Seelaender M, Levy E, Lavoie JM. Effects of exercise training on hepatic microsomal triglyceride transfer protein content in rats. **Horm Metab Res.** 2009 Apr;41(4):287-93.

Lira FS, Rosa JC, Lima-Silva AE, Souza HA, Caperuto EC, Seelaender MC, Damaso AR, Oyama LM, Santos RV. Sedentary subjects have higher PAI-I and lipoproteins levels than highly trained athletes. **Diabetol Metab Syndr.** 22;2:7, 2010a.

Lira FS, Tavares FL, Yamashita AS, Koyama CH, Alves MJ, Caperuto EC, Batista ML Jr, Seelaender M. Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats. **Cell Biochem Funct.** 26:701-8, 2008.

Lira FS, Yamashita AS, Carnevali JR L, et al. Exercise training reduces PGE2 levels and restores steatosis hepatic in tumour-bearing rats. **Horm Metab Res** 2010b (in press).

Magkos F, Patterson BW, Mohammed BS, Mittendorfer B. A single 1-h bout of evening exercise increases basal ffa flux without affecting VLDL-triglyceride and VLDL-apolipoprotein B-100 kinetics in untrained lean men. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 292:E1568-74, 2007.

Magkos F. Basal very low-density lipoprotein metabolism in response to exercise: mechanisms of hypotriacylglycerolemia. **Prog Lipid Res** 48(3-4):171-90, 2009.

Pedersen BK. The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. **J Physiol.** 2009 Dec 1;587(Pt 23):5559-68

Seip RL, Semenkovich CF. Skeletal muscle lipoprotein lipase: molecular regulation and physiological effects in relation to exercise. **Exerc Sport Sci Rev.** 26:191-218, 1998.

Tsekouras YE, Magkos F, Kellas Y, Basioukas KN, Kavouras SA, Sidossis LS. High-intensity interval aerobic training reduces hepatic very low-density lipoprotein-triglyceride secretion rate in men. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2008 Oct;295(4):E851-8.

Yamashita AS, Lira FS, Lima WP, Carnevali Jr LC, Gonçalves DC, Tavares FL, Seelaender MCL. Influência do treinamento físico aeróbico no transporte mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa no músculo esquelético: papel do complexo carnitina palmitoil transferase. **Rev Bras Med Esporte** [online]. 2008, vol.14, n.2, pp. 150-154.

Contatos

Universidade Federal de São Paulo

Fone: não fornecido pelo autor

Endereço: Rua Botucatu, 862, 2º andar, Vila Clementino - São Paulo – SP, CEP 04023-060 – Brasil.

E-mail: lira@unifesp.br

Tramitação

Recebido em: 15/06/10

Aceito: 15/10/10