

Uma fonte adicional de ácidos graxos para o músculo esquelético: os leucócitos

An additional source of fatty acids to skeletal muscle: the leukocytes

Rui Curi¹,
 Osvaldo Tchaikowski Júnior²,
 Sandro Massao Hirabara¹,
 Alessandra Folador¹,
 Carmem Maldonado Peres¹,
 Débora Priscilla Huffner Pardal²,
 Tania Cristina Pithon-Curi³,
 Jair Rodrigues Garcia Júnior¹,
 Joaquim Procópio¹,
 Luiz Claudio Fernandes²

Resumo

No exercício físico, há aumento na demanda energética pela musculatura esquelética. Para suprir esta demanda, dois substratos são importantes: a glicose e os ácidos graxos (AG). Porém, devido à limitação da disponibilidade de glicose para o músculo esquelético, os AG constituem a principal fonte de energia para este tecido, principalmente em atividades físicas prolongadas. Estes AG podem ser provenientes do tecido adiposo, das lipoproteínas plasmáticas e/ou da própria reserva muscular. Além disso, nossos estudos sugerem que ocorre transferência significativa de AG de leucócitos para o músculo esquelético. Assim, estas células podem constituir uma fonte adicional de AG para este tecido, principalmente em situações de exercício físico, quando a demanda por este substrato energético aumenta e há maior disponibilidade de leucócitos devido ao aumento do fluxo sanguíneo no músculo esquelético. Por outro lado, há evidências de que os AG podem alterar a sensibilidade periférica à insulina. Dessa forma, a transferência de AG de leucócitos para o músculo esquelético pode desempenhar função importante tanto no metabolismo como na resposta à insulina deste tecido.

PALAVRAS-CHAVE: exercício físico, músculo esquelético, ácidos graxos, leucócitos, sensibilidade à insulina.

Abstract

During physical effort, skeletal muscle increases its energy demand. This energy is supplied by: glucose and free fatty acids (FFA). This latter metabolite is in fact the major energy source for this tissue in particular during prolonged physical activity. The supplied FFA derive from the adipose tissue, plasma lipoproteins and from the muscle triglyceride. Evidence is presented herein that there is a significant FFA transfer from leukocytes to skeletal muscle. Therefore, these cells may be an additional source of FFA to this tissue, mainly during physical effort when the demand for these metabolites increases and there is a bigger availability of leukocytes due to an increased blood flow to the skeletal muscle. There is evidence that FFA affect peripheral insulin sensibility and, thus they can be also involved in the development of insulin resistance. Therefore, the FFA transfer from leukocytes to skeletal muscle may play an important role in the metabolism and insulin sensitivity of this tissue.

KEYWORDS: physical exercise, skeletal muscle, free fatty acids, leukocytes, insulin sensitivity.

¹ Av. Prof. Lineu Prestes, 1524, sala 105, Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas I, USP, CEP: 05508-900, Butantã, São Paulo, SP.

² Centro Politécnico, s/nº, sala 107, Departamento de Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas, UFPR, CEP: 81530-900, Jardins das Américas, Curitiba, PR.

³ Universidade Camilo Castelo Branco e Universidade Metodista de Piracicaba-FACEF, São Paulo.

Introdução

O exercício físico é uma situação peculiar em que a demanda por energia na forma de trifosfato de adenosina (ATP) pode aumentar dezenas de vezes de acordo com a intensidade e duração do esforço. Nos músculos esqueléticos, há sistemas muito eficientes que possibilitam a ressíntese constante do ATP que está sendo utilizado para a contração muscular. Estes sistemas compreendem: a fosfocreatina, glicólise e a fosforilação oxidativa. Esta última é o sistema mais complexo e depende da utilização do oxigênio tendo como característica baixa potência, porém, capacidade praticamente ilimitada, estando apto a fornecer energia para a ressíntese de ATP, principalmente em esforços de longa duração, com intensidade leve ou moderada. Nesta condição, o glicogênio é preservado, havendo maior utilização de ácidos graxos (AG) como substratos energéticos (66).

Essa preferência dos músculos esqueléticos pelos AG é muito importante em exercícios físicos de longa duração, já que os lipídios armazenados no organismo na forma de triacilgliceróis (TAG) representam o principal estoque de energia disponível (38). Por outro lado, o glicogênio, imprescindível durante o exercício físico, apresenta um estoque relativamente limitado, que necessita ser preservado para continuar sendo usado concomitantemente aos AG, porém em menor proporção, até o final do esforço. Assim, nos esforços físicos de longa duração, é imprescindível que a utilização do estoque abundante de TAG/AG seja a maior possível, para que o glicogênio muscular e a glicose sejam preservados. A hipótese que parece melhor explicar esse “desvio” do metabolismo dos carboidratos para os lipídios é aquela proposta por Randle (37,49,59): o ciclo ácido graxo-glicose. Com o aumento da disponibilidade de AG, há a utilização preferencial destes para a geração de energia (oxidação), diminuindo a degradação de glicogênio e a oxidação de glicose. Os AG desempenham, assim, papel crítico na manutenção da glicemia e da atividade física.

A importância das diferentes fontes de AG para o músculo esquelético ainda é uma questão controversa. Enquanto alguns estudos sugerem que os AG plasmáticos (provenientes principalmente do tecido adiposo) são a principal fonte para este tecido (32,65), outros autores postulam que a importância maior é dos AG da própria reserva muscular, na forma de TAG (47,62). No entanto, estudos do nosso grupo sugerem que os leucócitos transferem AG para o músculo esquelético e, desta forma, podem constituir uma fonte adicional destes metabólitos para este tecido (ver adiante).

1. Linfócitos e macrófagos

Linfócitos

Os linfócitos são células circulantes pequenas (6-10mm de diâmetro), com alta razão núcleo-citoplasma. Estes têm origem nos tecidos linfóides primários (timo e medula óssea) podendo migrar para órgãos linfóides secundários (baço, linfonodos, placa de Peyer). Os linfócitos teciduais estão em equilíbrio dinâmico com o sangue circulante. Essas células são subdivididas de acordo com os marcadores de

superfície, reações e estímulos, origem e sobrevivência. De acordo com sua origem, são classificados em linfócitos T e B. O linfócito B atinge a maturidade na medula óssea e está relacionado com a imunidade humoral, apresenta imunoglobulinas na superfície; quando ativado por antígeno específico, prolifera por mitose e se diferencia em plasmócito, secretando, assim, grande quantidade de anticorpos. Algumas dessas células também originam os linfócitos B da memória imunológica que, por sua vez, mantêm a memória da exposição anterior ao antígeno e respondem rapidamente após uma exposição ao mesmo antígeno (60).

Os linfócitos T são os mais numerosos do sangue. Possuem diferenciação e maturação intratímica, não sintetizam quantidades detectáveis de imunoglobulinas, mas atuam como reguladores da resposta imunitária celular. Integra a população de linfócitos T uma série de subtipos celulares com funções específicas na resposta imunitária: células citotóxicas (Tc), auxiliares ou *helper* (Th) e supressoras (Ts).

Macrófagos

Macrófagos são células mononucleares que se diferenciam a partir de monócitos. Seu tamanho varia entre 25 e 50 mm de diâmetro, possuem núcleo irregular e excêntricamente posicionado, com um ou dois nucléolos e cromatina dispersa. Essas células apresentam complexo de Golgi bem desenvolvido, número variável de vesículas de endocitose e grande número de mitocôndrias. A superfície da membrana apresenta-se irregular, com microvilos, e o citoesqueleto é bem desenvolvido, rodeando o núcleo e estendendo-se até a periferia (15). Essas características ultra-estruturais podem estar modificadas em diferentes condições fisiológicas e patológicas. Macrófagos ativados apresentam superfície mais irregular, grandes vacúolos citoplasmáticos e número aumentado de lisossomos secundários em relação às células quiescentes.

Uma vez nos tecidos, os macrófagos, em geral, não retornam à circulação, podendo sobreviver por vários meses. Esses são chamados de macrófagos residentes (22). Os macrófagos residentes estão presentes em órgãos ou tecidos não inflamatórios e secretam lisozima, proteinases neutras e ácidas e espécies reativas do oxigênio, possuindo pequena capacidade microbicida e fungicida. Uma vez ativados, aumentam a secreção dessas substâncias e liberam também uma variedade de proteinases e hidrolases neutras, componentes do sistema complemento, fatores de coagulação, arginase e lisozima.

Metabolismo de linfócitos e macrófagos

Linfócitos e macrófagos utilizam glicose e glutamina em taxas elevadas (2,39). Contudo, esses substratos são apenas parcialmente oxidados. A glicose é convertida em lactato e a glutamina em glutamato, aspartato e lactato (11). Há, portanto, intensa atividade de glicólise e glutaminólise parciais (8). Nestas células, o piruvato formado a partir da metabolização da glicose e glutamina não segue a via clássica de oxidação no ciclo de Krebs. Ao invés disso, esses metabólitos são desviados para a síntese de macromoléculas: TAG, fosfolipídios e colesterol (13).

A descarboxilação do piruvato promovida pela enzima piruvato desidrogenase (PDH) forma acetil-CoA que, devido ao tamanho da molécula, permanece na mitocôndria. Uma vez que em macrófagos e linfócitos o acetil-CoA não se acumula na mitocôndria e nem é descarboxilado em altas taxas, devem existir mecanismos de transporte para que haja transferência deste metabólito para o citoplasma. O acetoacetato representa, provavelmente, o principal metabólito para a transferência do acetil-CoA da mitocôndria para o citoplasma (12,13). Cerca de 50% do total do piruvato consumido é convertido em acetoacetato (9).

Uma vez no citoplasma, o acetil-CoA pode ser utilizado para a formação de AG. Esses podem ser incorporados em TAG ou fosfolipídios, além de produzir colesterol e éster de colesterol. A síntese de lipídios constitui etapa fundamental no processo de proliferação celular. É sabido que, além dos lipídios serem componentes estruturais das membranas que precisam ser formadas (54,57), participam da duplicação do DNA. A síntese de lipídios nas células em divisão ocorre muito antes daquela de DNA (7,21,58).

Os principais lipídios formados e incorporados em linfócitos e macrófagos cultivados por 24h na presença de piruvato são: fosfolipídios, colesterol e AG (principalmente ácido araquidônico). Quantidade considerável desses é também exportada ativamente pelas células ao meio de cultura. O perfil observado para o linfócito é ligeiramente diferente daquele obtido no macrófago que não apresenta capacidade de proliferar-se (10). Nos macrófagos, a síntese de lipídios a partir de piruvato é bem maior que nos linfócitos. Por sua vez, a proporção de lipídios exportada por macrófagos é muito maior que a quantidade acumulada na célula (cerca de sete vezes). Essa capacidade de exportar lipídios é maior em macrófagos estimulados.

Transferência de ácidos graxos de macrófagos para linfócitos

Uma vez caracterizada a produção e a exportação de lipídios em macrófagos e linfócitos, passamos a investigar se estes também incorporam e transferem AG radiomarcados. Após a incubação de macrófagos com os AG marcados palmítico, oléico, linoléico e araquidônico, procedemos a co-cultura destas células com linfócitos. Houve incorporação de todos os AG testados pelos macrófagos, sendo o araquidônico o mais incorporado (17). Também houve transferência de radioatividade de todos os AG de macrófagos para linfócitos em co-cultura, sendo os ácidos araquidônico e oléico os mais transferidos (46,47). A análise do sobrenadante da co-cultura de macrófagos (pré-incubados com ácido araquidônico) com linfócitos revelou que os lipídios mais exportados pelos primeiros foram os ácidos graxos livres (AGL) > fosfolipídios > lipídios polares. Estes resultados sugerem que o ácido araquidônico incorporado pelos macrófagos é transferido nestas espécies químicas para os linfócitos.

Em estudos ainda não publicados, ficou evidenciado que o fenômeno inverso de transferência de AG entre macrófagos e linfócitos também ocorre. Contudo, essa transferência é sempre muito maior de macrófagos para linfócitos do que no sentido contrário.

Evidências vêm sendo acumuladas para a transferência também de outras espécies lipídicas. Os macrófagos transferem colesterol em quantidades significativas para linfócitos em co-cultura em processo dependente de HDL (24,25). Nishiyama-Naruke e Curi (41) demonstraram que a fosfatidilcolina é ativamente transferida de macrófagos para linfócitos em cultura, sendo importante na regulação da proliferação e da produção de citocinas nas células receptoras (40). A transferência de lipídios também ocorre de leucócitos para células não leucocitárias. Linfócitos e macrófagos transferem colesterol para enterócitos e recebem colesterol dessas células (42). Macrófagos e linfócitos transferem AG (principalmente araquidônico) para ilhotas de Langerhans (18). Em experimentos *in vivo* verificou-se que macrófagos pré-tratados com ácido araquidônico marcado, transferem quantidade significativa de radioatividade para glândulas adrenais, fígado, baço e aorta. Assim, o nosso grupo propõe que os lipídios (incluindo os AG) podem se constituir em moléculas de sinalização entre células assim como atuam as citocinas e os autacóides.

2. Mobilização e captação dos ácidos graxos nos músculos esqueléticos

As fontes de AG para utilização pelos músculos esqueléticos são o TAG do tecido adiposo, o TAG dos quilomicrons e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) circulantes e o TAG do próprio tecido muscular que pode atingir uma quantidade total de cerca de 400 g em indivíduos treinados (5) – conforme apresentado por Garcia Jr. *et al.*, 2002 (19).

A mobilização dos AGL a partir do tecido adiposo é dependente da taxa de lipólise, capacidade de transporte dos AGL pelo plasma e da taxa de reesterificação desses pelos adipócitos. A taxa de lipólise no tecido adiposo aumenta com o exercício (55,68), em particular, no treinamento de resistência, que resulta em aumento significativo no número e na atividade das mitocôndrias além da oxidação de AGL. Contudo, em alguns estudos foi sugerido que a idéia de que o treinamento sempre aumenta a utilização dos AGL durante o exercício (23,28) pode não ser correta. Em oposição a estes estudos, Turcotte *et al.* (64) mostraram que a captação de AGL do plasma é significativamente maior em homens treinados do que em não treinados durante 3 horas de exercício. Esses dados sugerem que a captação de AGL pelo músculo esquelético é mediada por carreador, por um processo saturável e que o treinamento aumenta a capacidade máxima para o transporte de AGL no músculo esquelético, possivelmente por elevar o conteúdo de carreadores desses.

Ainda não está muito bem estabelecida qual é a principal fonte de AG para a oxidação nos músculos esqueléticos. Alguns autores sugerem que o treinamento estimula a lipólise do triacilglicerol intramuscular (TAGIM) em relação ao estocado no tecido adiposo (5,48). Foi observado que o conteúdo de TAGIM aumenta com o treinamento (5) e pode diminuir de 25% a 50% durante o exercício prolongado de intensidade de 55% a 75% do VO_2 .

máx. (50). Uma vantagem significativa da utilização do TAGIM é que as etapas de transporte dos AG no plasma e passagem através da membrana celular (sarcolema) não são necessárias e, portanto, a sua oxidação é mais rapidamente disparada.

Postula-se que a reserva mais importante de AGL não plasmáticos para a oxidação durante exercício moderado e prolongado é o TAGIM (1,27). Esses são encontrados em concentrações diferentes conforme o tipo de fibra muscular, sendo armazenados em maior quantidade nas fibras musculares de contração lenta do que em fibras musculares de contração rápida (1). Além disso, o próprio treinamento faz com que a deposição de TAG seja diferente entre os tipos de fibra muscular (1).

Utilizando-se cálculos indiretos com métodos de traçador isotópico, verificou-se que durante o exercício (35) e contração muscular (14), do total dos lipídios oxidados, mais de 50% é proveniente dos TAGIM (29,43,52). Em estudos realizados em biópsia de músculos, antes e após o exercício, verificou-se que a concentração dos TAGIM diminui de 25% a 40% depois de 1 a 2 horas de exercício de intensidade moderada, no ciclo ergômetro. Acredita-se que esse valor pode representar 60-75% do total dos lipídios oxidados (27,43).

Por outro lado, alguns pesquisadores encontraram que a concentração do TAGIM diminui muito pouco ou até mesmo não se altera após exercícios prolongados e, portanto, não contribui significativamente para o total de energia consumida (3,30,44,67).

3. Transferência de ácidos graxos de leucócitos para músculo esquelético em co-incubação

Uma vez que foi observada a transferência de lipídios entre leucócitos, passamos a investigar se estes também transferem AG para a musculatura esquelética. Ratos machos Wistar foram sacrificados e os linfócitos dos linfonodos mesentéricos foram retirados. Estes foram cultivados em meio Eagle durante 6 h na presença do ácido [¹⁴C]-palmitico. Após o cultivo, outros ratos foram sacrificados e o músculo sóleo retirado e incubado por 3 h em tampão Krebs-Ringer contendo 5,6 mM de glicose e BSA a 1%, na presença dos linfócitos pré-tratados com o ácido [¹⁴C]-palmitico (figura 1 em anexo). Após a incubação, avaliamos a quantidade de AG exportada dos linfócitos e incorporada no músculo esquelético e a sua distribuição nas diferentes frações lipídicas, conforme avaliado por cromatografia de camada delgada. A transferência de [¹⁴C]-palmitico do linfócito para o músculo esquelético foi de 18%. A maior parte deste foi incorporada em fosfolipídios (70%) e TAG (9%).

Estes resultados sugerem que os leucócitos constituem uma fonte adicional de AG para a musculatura esquelética e que esta transferência pode ser mais relevante em situações de exercício físico, quando a demanda de AG para este tecido aumenta significativamente e o fluxo sanguíneo é substancialmente elevado. Assim, de acordo com o presente estudo, há uma fonte adicional de AG para o músculo esquelético: os leucócitos.

4. Outros efeitos dos ácidos graxos sobre o músculo esquelético

Sabe-se que os AG inibem não só a secreção de insulina pelas ilhotas de Langerhans (36), como também interferem em ações mediadas por este hormônio em vários tecidos, como o músculo esquelético, fígado e adipócitos (4,26,31,34). Assim, esses estudos sugerem que os AG podem modular a sensibilidade à insulina, estando envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina (RI). Porém, o mecanismo pelo qual os AG exercem esta influência ainda permanece desconhecido. O ciclo ácido graxo-glicose, ou ciclo de Randle (37,49,59), tem sido utilizado para explicar este efeito dos AG causando resistência à insulina. Este se baseia na competição entre substratos, em que o aumento da disponibilidade de AG diminui a utilização de glicose. Porém, estudos mais recentes (6,33,53) sugerem que os AG inibem a captação de glicose estimulada pela insulina ao invés de competir com esta na produção de ATP. Verificou-se que os AG levam à redução na ativação de proteínas envolvidas na sinalização insulínica (receptor da insulina, substrato para o receptor da insulina-1, fosfatidil inositol 3-quinase e proteína quinase B) (16,45,56,61), diminuindo assim a captação, oxidação e armazenagem de glicose (20,51,63).

Desta forma, os leucócitos também podem exercer importante interferência na sinalização insulínica através da transferência de AG para o músculo esquelético, principalmente em situações nas quais há aumento de contato entre estes dois tipos celulares. Isso ocorre, por exemplo, no exercício físico, quando há aumento de 10 a 40 vezes no fluxo sanguíneo em músculos esqueléticos e em situações patológicas, quando há aumento do número de leucócitos. Nestas circunstâncias, a transferência de AG de macrófagos e linfócitos para este tecido pode tornar-se significativa e exercer influência na oxidação de metabólitos e na resposta à insulina deste tecido.

Considerações finais

Evidências foram obtidas de que os leucócitos, particularmente linfócitos e macrófagos, transferem AG entre as próprias células e dessas para outros tecidos como o músculo esquelético. Nesse tecido, os AG são substratos energéticos importantes e podem reduzir o consumo de glicose pelo ciclo de Randle. Também, há estudos mostrando que os AG modulam a sensibilidade e a responsividade à insulina. Desta forma, os AG podem desempenhar papel importante no metabolismo e função musculares. Esta transferência pode ser relevante em situações em que há maior contato entre estes dois tipos celulares, como no exercício físico e circunstâncias em que há aumento do número de leucócitos.

Referências Bibliográficas

1. ABERNETHY, P. J.; THAYER, R. e TAYLOR, A. W. Acute and chronic responses of skeletal muscle to endurance and sprint exercise. *Sports Medicine*. 1990; 10: 365-389.
2. ARDAWI, M. S. M. e NEWSHOLME, E. A. Maximun activities of some enzymes of glycolysis, the tricarboxylic acid cycle and glutamine utilization pathways in lymphocytes of the rat. *Biochem. J.* 1982; 208: 743-748.
3. BERGMAN, B. C. *et al.* Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. *Am. J. Physiol.* 1999; 276:E106-117.
4. BODEN, G. *et al.* Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J. Clin. Invest.* 1994; 93(6): 2438-2446.
5. BROUNS, F. e VAN DER VUSSE, G. J. Utilization of lipids during exercise in human subjects: metabolic and dietary constraints. *Br. J. Nutr.* 1998; 79: 117-128.
6. CARVALHO, E.; RONDINONE, C. e SMITH, U. Insulin resistance in fat cells from obese Zucker rats—evidence for an impaired activation and translocation of protein kinase B and glucose transporter 4. *Mol. Cell. Biochem.* 2000; 206(1-2): 7-16.
7. CHEN, S. S. H. Enhanced sterol synthesis in concanavalin A-stimulated lymphocytes: correlation with phospholipid synthesis and DNA synthesis. *J. Cell. Physiol.* 1979; 100: 147-158.
8. CURI, R. e NEWSHOLME, E. A. The effect of adenine nucleotides on the rate and fate of glutamine utilization by incubated mitochondria isolated from rat mesenteric lymphocytes. *Mol. Cell. Biochem.* 1989; 86: 71-76.
9. CURI, R. *et al.* Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999; 32: 15-21.
10. CURI, R. *et al.* Pyruvate is a lipid precursor for rat lymphocytes in culture. Evidence for a lipid exporting capacity. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1993; 30: 631-641.
11. CURI, R.; NEWSHOLME, P. e NEWSHOLME, E. A. Metabolism of pyruvate by isolated rat mesenteric lymphocytes, lymphocyte mitochondria and isolated mouse macrophage. *Biochem. J.* 1988; 250: 383-388.
12. CURI, R.; WILLIAMS, J. F. e NEWSHOLME, E. A. Formation of ketone bodies by resting lymphocytes. *Int. J. Biochem.* 1989; 21: 1133-1136.
13. CURI, R.; WILLIAMS, J. F. e NEWSHOLME, E. A. Pyruvate metabolism by lymphocytes: evidence for an additional ketogenic tissue. *Biochem. Int.* 1989; 19: 755-767.
14. DINARELLO, C. A. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J. Infect. Dis.* 1991; 163(6): 1177-1184.
15. DRESNER, A. *et al.* Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1 associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 253-259.
16. DYCK, D. J. e BONEN, A. Muscle contraction increases palmitate esterification and oxidation and triacylglycerol oxidation. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: E888-896.
17. EIGENBRODT, E.; FISTER, P. e REINACHER, M. New Perspectives on carbohydrate metabolism in tumor cells. In: *Regulation of Carbohydrate Metabolism*. Oxford, Bütiner, 1985, p. 141-179.
18. GARCIA Jr., J. R. *et al.* Macrophages transfer [¹⁴C]-labelled fatty acids to pancreatic islets in culture. *Cell. Biochem. Funct.* 2000 (in press).
19. GARCIA Jr., J. R.; LAGRANHA, C. J. e PITHON-CURI, T. C. Metabolismo dos Ácidos Graxos no Exercício Físico. In: *Entendendo a Gordura*. São Paulo, Manole, 2002, p. 199-214.
20. GAZDAG, A. C. *et al.* Effect of extracellular palmitate on 2-deoxy-d-glucose uptake in muscle from Ad libitum fed and calorie restricted rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 252(3): 733-737.
21. GOLDSTEIN, J. L. e BROWN, M. S. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990; 343: 425-430.
22. GORDON, S. Biology of the macrophages. *J. Cell. Sci.* 1986; 4: 267-286.
23. HENRIKSSON, J. Training induced adaptation of skeletal muscle and metabolism during submaximal exercise. *J. Physiol.* 1977; 270: 661-675.
24. HOMEM DE BITTENCOURT JR., P. I. e CURI, R. Macrophages transfer cholesterol to lymphocytes in culture. *Biochem. Soc. Trans.* 1997; 25: 345S.
25. HOMEM DE BITTENCOURT JR., P. I. e CURI, R. Transfer of cholesterol from macrophages to lymphocytes in culture. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1998; 44: 347-362.
26. HUNNICUTT, J. W. *et al.* Saturated fatty acid-induced insulin resistance in rat adipocytes. *Diabetes*. 1994; 43(4): 540-545.
27. HURLEY, B. F. *et al.* Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. *J. Appl. Physiol.* 1986; 60: 562-567.
28. JANSSON, E. e KAIJSER, L. Substrate utilization and enzymes in skeletal muscle of extremely endurance-trained men. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 999-1005.
29. KANALEY, J. A.; CRYER, P. E. e JENSEN, M. D. Fatty acid kinetic responses to exercise. Effects of obesity, body fat distribution, and energy-restricted diet. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 255-261.
30. KIENS, B. e RICHTER, E. A. Utilization of skeletal muscle triacylglycerol during postexercise recovery in humans. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: E332-337.
31. KIM, J. K.; WI, J. K. e YOUN, J. H. Metabolic impairment precedes insulin resistance in skeletal muscle during high-fat feeding in rats. *Diabetes*. 1996; 45(5): 651-8.
32. LE MARCHAND-BRUSTEL, Y. *et al.* From insulin receptor signalling to Glut 4 translocation abnormalities in obesity and insulin resistance. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 1999; 19(1-4): 217-228.
33. LEAVER, H. A. *et al.* Arachidonic acid in the reticulo endothelial network. *Biochem. Soc. Trans.* 1995; 297-300.
34. MAGNAN, C.; GILBERT, M. e KAHN, B. B. Chronic free fatty acid infusion in rats results in insulin resistance but no alteration in insulin-responsive glucose transporter levels in skeletal muscle. *Lipids*. 1996; 31(11): 1141-1149.

35. MARTIN, W. H.; DALSKY, G. P. e HURLEY, B. F. Effect of endurance training on plasma free fatty acid turnover and oxidation during exercise. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: E708-714.
36. MASON, T. M. *et al.* Prolonged elevation of plasma free fatty acids desensitizes the insulin secretory response to glucose in vivo in rats. *Diabetes.* 1999; 48(3): 524-530.
37. NEWSHOLME, E. A. An introduction to the roles of the glucose-fatty acid cycle in sustained exercise. In: *Biochemistry of exercise IX. Champaign, Human Kinetics Publishers*, 1996, p. 119-125.
38. NEWSHOLME, E. A. e LEECH, A. R. *Biochemistry for the medical sciences.* John Wiley & Sons, New York, 1983.
39. NEWSHOLME, P. *et al.* Metabolism of glucose, glutamine, long-chain fatty acids and ketone bodies by murine macrophages. *Biochem. J.* 1986; 239: 121-125.
40. NISHIYAMA, A. *et al.* Arachidonic acid-containing phosphatidylcholine inhibits lymphocyte proliferation and reduces IL-2 and IFN γ production from concanavalin A-stimulated lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000; 1480: 50-60.
41. NISHIYAMA-NARUKE, A. e CURI, R. Incorporation, exportation and transference of phosphatidylcholine by leukocytes. *Am. J. Physiol.* 2000; 275: C554-560.
42. PALANCH, A.C. Interação de enterócitos com linfócitos e macrófagos através da transferência de colesterol. *Tese de Doutorado.* Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, ICB-USP, 2000.
43. PATTI, M. E. Nutrient modulation of cellular insulin action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 892: 187-203.
44. PERES, C. M. *et al.* Evidence for the transference in culture of [^{14}C]-labelled fatty acids from macrophages to lymphocytes. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1997; 43: 1137-1144.
45. PERES, C.M. *et al.* Transference of fatty acids from macrophages to lymphocytes in culture. *Biochem. Soc. Trans.* 1997; 25: 344S.
46. PERSEGHIN, G. *et al.* Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ^1H - ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes.* 1999; 48: 1600-1606.
47. PHILLIPS, S. M. *et al.* Effects of training duration on substrate turnover and oxidation during exercise. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 2182-2191.
48. PHILLIPS, S. M. *et al.* Progressive effect of endurance training on metabolic adaptations in working skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: E265-272.
49. RANDLE, P. J. *et al.* The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963; 785-789.
50. RICHTER, E. A.; KIENS, B. e TURCOTTE, L. P. Transport and metabolism of fatty acid in muscle. In: *Biochemistry of exercise IX. Champaign, Human Kinetics Publishers*, 1996, p. 97-104.
51. RODEN, M. *et al.* Rapid impairment of skeletal muscle glucose transport/phosphorylation by free fatty acids in humans. *Diabetes.* 1999; 48(2): 358-364.
52. ROMIJN, J. A.; COYLE, E. F. e SIDOSSIS, L. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: E380-391.
53. SCHMITZ-PEIFLER, C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle mechanisms induce by lipid oversupply. *Cell. Signal.* 2000; 12(9-10): 583-594.
54. SCHOROEDER, F. *et al.* Membrane cholesterol dynamics: cholesterol domains and kinetic pools. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1991; 196: 235-252.
55. SHAW, W. A. S.; ISSEKUTZ, T. B. e ISSEBUTZ JR, B. I. Effect of lactate on FFA and glycerol turnover in resting and exercising dogs. *J. Appl. Physiol.* 1975; 39: 30-36.
56. SHULMAN, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000; 106(2): 171-176.
57. SINGER, S. J. e NICOLSON, G. L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science.* 1972; 175: 720-731.
58. SIPERSTEIN, M. D. Role of cholesterologenesis and isoprenoid synthesis in DNA replication and cell growth. *J. Lipid. Res.* 1984; 25: 1462-1468.
59. SPRIET, L. L. e DYCK, D. J. The glucose-fatty acid cycle in skeletal muscle at rest and during exercise. In: *Biochemistry of exercise IX. Champaign, Human Kinetics Publishers*, 1996, p.127-155.
60. STITES, D. P. e TERR, A. L. Basic human immunology. New York, *Prentice Hall*, 1991.
61. STORZ, P. *et al.* Cross-talk mechanisms in the development of insulin resistance of skeletal muscle cells palmitate rather than tumour necrosis factor inhibits insulin-dependent protein kinase B (PKB)/Akt stimulation and glucose uptake. *Eur. J. Biochem.* 1999; 266(1): 17-25.
62. SUNDERLAND, J. E. e STORCH, J. Effect of phospholipid headgroup composition on the transfer of fluorescent long-chain free fatty acids between membranes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1993; 1168: 307-314.
63. THOMPSON, A. L. *et al.* Effects of individual fatty acids on glucose uptake and glycogen synthesis in soleus muscle in vitro. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279(3): E577-584.
64. TURCOTTE, L. P.; RICHTER, E. A. e KIENS, B. Increased plasma FFA uptake and oxidation during prolonged exercise in trained vs. untrained humans. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: E791-799.
65. URIEL, J.; TORRES, J. M. e ANEL, A. Carrier-protein-mediated enhancement of fatty acid binding and internalization in human T-lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994; 1220: 231-240.
66. WEGENER, G.; KRAUSE, U. e NEWSHOLME, E. A. Metabolic regulation – physiological and medical aspects. *Experientia.* 1996; 52: 391-395.
67. WENDLING, P. S. *et al.* Variability of triacylglycerol content in human skeletal muscle biopsy samples. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 1150-1155.
68. WOLFE, R. R. *et al.* Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *Am. J. Physiol.* 1990; 258: E382-389.

Agradecimentos

Este estudo é apoiado pela FAPESP, CNPq, CAPES e Pronex.

Figura 1: Representação esquemática da co-incubação do músculo sóleo com linfócitos pré-cultivados o com ácido [^{14}C]-palmítico. Linfócitos foram retirados dos linfonodos mesentéricos de ratos e cultivados em meio Eagle por 6 h, na presença de ácido [^{14}C]-palmítico. Em seguida, outros ratos foram sacrificados e os músculos sóleos isolados e co-incubados com os linfócitos pré-tratados com o ácido graxo marcado, em tampão Krebs-Ringer contendo 5,6 mM de glicose e 1% de albumina sérica bovina, por 3 h. A incorporação e distribuição do ácido palmítico pelo músculo sóleo foram avaliadas por cromatografia de camada delgada.

