



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Diogo Pires Manhanini

Efeitos do treinamento resistido no rim de ratos alimentados com dieta hiperlipídica: aspectos morfológicos, na expressão protéica e nos biomarcadores inflamatórios locais e sistêmicos

Rio de Janeiro

2016

Diogo Pires Manhanini

**Efeitos do treinamento resistido no rim de ratos alimentados com dieta hiperlipídica:
aspectos morfológicos, na expressão protéica e nos biomarcadores inflamatórios locais e
sistêmicos**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao programa
de Pós-Graduação em Biociências, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar
Coorientadora: Prof.^a Dra. Raquel Carvalho Castiglione

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M277 Manhanini, Diogo Pires.

Efeitos do treinamento resistido no rim de ratos alimentados com dieta hiperlipídica: aspectos morfológicos, na expressão protéica e nos biomarcadores inflamatórios locais e sistêmicos / Diogo Pires Manhanini. – 2016.

119 f.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar
Coorientadora: Prof.^a Dra. Raquel Carvalho Castiglione

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Biociências.

1. Gordura na dieta - Teses. 2. Rins – Doenças - Teses. 3. Ratos como animal de laboratório – Teses. 4. Obesidade – Teses. 5. Dieta hiperlipídica. I. Aguiar, Luiz Guilherme Kraemer de . II. Castiglione, Raquel Carvalho. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. IV Título.

CDU 612.397

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Diogo Pires Manhanini

**Efeitos do treinamento resistido no rim de ratos alimentados com dieta hiperlipídica:
aspectos morfológicos, na expressão protéica e nos biomarcadores inflamatórios locais e
sistêmicos**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao programa
de Pós-Graduação em Biociências, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Aprovada em 25 de julho de 2016

Coorientadora: Prof.^a Dra. Raquel Carvalho Castiglione

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti

Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof. Dr. Alessandro Rodrigues do Nascimento

Instituto Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Dedico cada palavra desse trabalho à minha mãe, Darli Oliveira Pires Velasco, meu exemplo de força. Por toda a compreensão, por me apoiar em todas as minhas decisões e escolhas, pelos incentivos, por toda a paciência, por cada segundo que compartilho com você. Por tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar por ter acreditado em mim ainda na graduação, por todas oportunidades oferecidas, pelos ensinamentos, pela parceria, apoio e dedicação que tem comigo e meu trabalho antes mesmo do mestrado.

À professora Dra. Raquel Carvalho Castiglione por ter me ensinado tudo o que sei sobre rins e biologia molecular, pela paciência, parceria e pela feliz amizade que tive o prazer de construir nesses dois anos de convivência.

Ao Professor Dr. Richard Diego Leite pela grande amizade, pela cumplicidade, pelos ensinamentos e por todas as dicas que sempre me deu, e por ensinar tudo o que sei sobre ratos.

À professora Dra. Ingrid Bárbara Ferreira Dias, quem me ofereceu a primeira oportunidade de entrar no BioVasc, que dedicou seu tempo aos ensinamentos e a quem tenho profunda gratidão e admiração.

À professora Dra. Eliete Bouskela por abrir as portas do BioVasc, por acreditar nesse projeto e pelo incomparável exemplo de dedicação e competência acadêmica.

À Maria das Graças Coelho de Souza, Fernanda Magalhães Ferrão e Melanny Bernardino de Lima Carvalho por me ajudarem nas análises e todo apoio oferecido nesse projeto pelo tempo e esforço dedicado a esse projeto.

À Eliza Cândida Ávila Freitas por todo o carinho, zelo e pelas intermináveis ajudas logísticas.

A todos os integrantes do BioVasc que contribuíram indiretamente para a conclusão desse projeto.

Aos professores membros da banca: Professor Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti e Professor Dr. Alessandro Rodrigues do Nascimento pela contribuição e disponibilidade para avaliação desse trabalho.

A todos os presentes que dedicaram parte seu tempo para assistir a conclusão dessa singular etapa da minha vida.

À Victória de Almeida Tavares Caldeira que me incentivou inúmeras vezes, me levantou nas fraquezas, por cada palavra, por cada momento que dedicou a tudo isso e por tudo o que representa na minha vida.

RESUMO

MANHANINI, Diogo Pires. *Efeitos do treinamento resistido no rim de ratos alimentados com dieta hiperlipídica: aspectos morfológicos, na expressão protéica e nos biomarcadores inflamatórios locais e sistêmicos*. 2016. 119 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) - Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

A prevalência de sobrepeso e obesidade tem crescido mundialmente sendo hoje considerados problemas de saúde pública de grande escala. Dentre as inúmeras comorbidades associadas a esses agravos, os rins são alvos comumente afetados e, nesse tocante, a intervenção física (preconizada como eficiente no combate às alterações morfofisiológicas) pode interferir positivamente nessa relação. O objetivo do presente estudo foi o de avaliar o efeito do treinamento resistido em ratos alimentados com dieta hiperlipídica sob variáveis bioquímicas sistêmicas, renais e sob o aspecto histológico no tecido renal. Foram utilizados 35 ratos machos Wistar (*Rattus norvegicus var. albinus, Rodentia, Mammalia*) divididos em quatro grupos experimentais: sedentário (SED; dieta padrão), sedentário obeso [SED-OB; dieta hiperlipídica (30% de gordura)], treinado (TR; dieta padrão; treinamento resistido) e treinado obeso [TR-OB; treinamento resistido; dieta hiperlipídica (30% gordura)]. Após o desmame (dia 21), os animais foram aleatoriamente alocados em diferentes grupos e submetidos às dietas experimentais por 24 semanas. Após 12 semanas de dieta, os grupos TR e TR-OB iniciaram um programa de treinamento resistido por 12 semanas. O treinamento era composto por 4 a 9 escaladas (8 a 12 movimentos dinâmicos por subida) numa escada adaptada com 1,1 metros de altura e inclinação de 80°. Os treinos foram realizados com auxílio de pesos atados à cauda dos animais, com progressão de peso (50, 75, 90 e 100%) da carga máxima predita. Toda carga máxima era aumentada na medida em que os ratos pudessem executar o movimento com valores acima do 100%, em escaladas extras. Os treinos eram realizados nas segundas, quartas e sextas-feiras no período noturno dos animais. Após fim do período experimental, os ratos foram sacrificados e coletados seus tecidos. A dieta hiperlipídica foi responsável por ganhos de peso nos animais, bem como induziu uma menor ingestão alimentar em gramas quando comparada aos animais com ração padrão. O treinamento resistido foi eficaz induzindo ganhos de força nos animais. Sistemicamente, a dieta hiperlipídica induziu maiores níveis plasmáticos de insulina, leptina e MCP-1 em animais sedentários. Localmente, a dieta hiperlipídica induziu aumento de mTOR e PAI-1, enquanto o treinamento resistido pareceu eficaz no controle phospho-mTOR. O treinamento resistido também foi capaz de promover alterações histológicas nos rins, aumentando a área do tufo capilar e corpúsculo renal nos animais com dieta padrão.

Palavras-chave: Treinamento resistido. Obesidade. Sobrepeso. Rins.

ABSTRACT

MANHANINI, Diogo Pires. *Effects of resistance training in the kidney of rats fed high fat diet: morphological aspects, protein expression and local and systemic inflammatory biomarkers*. 2016. 119 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) - Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

The prevalence of overweight and obesity increased worldwide in the past decades and are considered major public health problems. Among the many comorbidities associated with these diseases, the kidneys are also a target-organ also affected and in this respect, the physical intervention (recommended as effective against morphophysiological changes) may positively affect this relationship. The aim of the present study was to evaluate the effect of resistance training in rats fed with high-fat diet in protein expression and systemic and local inflammatory biomarkers, and also on histological aspects of renal tissue. 35 male Wistar rats (*Rattus norvegicus var albinos*, *Rodentia*, *Mammalia*) were used and divided into four groups: sedentary (SED; standard diet), sedentary obese [SED-OB; fat diet (30% fat)], trained (RT; standard diet, resistance training) and trained obese [RT-OB; resistance training; fat diet (30% fat)]. After weaning (day 21), animals were randomized into different groups and submitted to the experimental diets for 24 weeks. After 12 weeks of diet, RT and RT-OB groups started the resistance training program for 12 weeks. Training consisted of 4 to 9 climbs (8 to 12 dynamic movements per climb) on a ladder suited with 1.1 meters in height and slope of 80°. Training sessions were carried out with the aid of weights tied to the animal's tail, with progression weight (50, 75, 90 and 100%) of the maximum predicted load. Every maximum load was increased to the extent that mice could perform the movement with values above 100% in extra climbing. The trainings were performed on Mondays, Wednesdays and Fridays at night cycle of the animals. After the end of the experimental period, the rats were sacrificed and their tissues collected. A high-fat diet was responsible for the weight gain of the animals and induced a lower food intake when compared to those fed with standard chow. The resistance training was effective in gain induction of animal force. Systemically, fat diet induced higher plasma levels of insulin, leptin and MCP-1 in sedentary animals. Locally, this diet increased mTOR and PAI-1, while resistance training seemed effective in phospho-mTOR control. The resistance training was also able to promote histological changes in the kidneys, increasing the area of the glomerulus and renal corpuscle in animals with standard diet.

Keywords: Resistance training. Exercise. Obesity. Kidneys.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Adipocinas e suas classificações segundo seu papel funcional.....	19
Figura 2 -	O tecido adiposo, algumas das suas principais adipocinas secretadas e suas respectivas funções.....	20
Figura 3 -	Esquema ilustrativo de rim.....	22
Figura 4 -	Esquema ilustrativo de um néfron.....	23
Figura 5 -	Esquema ilustrativo de um corpúsculo renal.....	24
Figura 6 -	Relação entre obesidade e fatores de risco para doença renal crônica.....	26
Figura 7 -	Efeitos do sobrepeso e obesidade nos rins.....	28
Figura 8 -	Rim e algumas das moléculas associadas à agravos renais.....	33
Figura 9 -	Modelo conceitual do treinamento de força e seu potencial efeito no gasto energético.....	36
Figura 10 -	Desenho experimental do projeto.....	46
Figura 11 -	Divisão dos grupos experimentais.....	47
Figura 12 -	Escada de treinamento de força.....	50
Figura 13 -	Protocolo para determinação de carga máxima de carregamento.....	51
Figura 14 -	Protocolo de treinamento resistido.....	52
Figura 15 -	Análises empregadas no estudo.....	54
Figura 16 -	Massa corporal dos animais.....	57
Figura 17 -	Evolução de massa corporal por semana durante o período experimental....	58
Figura 18 -	Controle de ingesta.....	59
Figura 19 -	Evolução da carga de treinamento por semana.....	60
Figura 20 -	Força relativa.....	61
Figura 21 -	Níveis circulantes de adiponectina.....	62
Figura 22 -	Níveis circulantes de insulina.....	63
Figura 23 -	Níveis circulantes de leptina.....	64
Figura 24 -	Níveis circulantes de MCP-1.....	65
Figura 25 -	Níveis circulantes de TNF- α	66
Figura 26 -	Níveis renais de irisina.....	67
Figura 27 -	Níveis renais de mTOR.....	68
Figura 28 -	Níveis renais de phospho-mTOR.....	69

Figura 29 - Razão dos níveis renais de phospho-mTOR e mTOR.....	70
Figura 30 - Níveis renais de PAI-1.....	71
Figura 31 - Níveis renais de Stat3.....	72
Figura 32 - Níveis renais de phospho-Stat3.....	73
Figura 33 - Razão dos níveis renais de phospho-Stat3 e Stat3.....	74
Figura 34 - Área do tufo capilar.....	75
Figura 35 - Área do corpúsculo renal.....	76
Figura 36 - Razão entre a área do tufo / área do corpúsculo renal.....	77
Figura 37 - Microscopia de glomérulos renais.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição nutricional das dietas utilizadas durante o período experimental.....	49
Tabela 2 - Massa corporal dos animais durante o período experimental.....	58
Tabela 3 - Carga de treinamento dos animais durante o período experimental.....	60
Tabela 4 - Clinical, laboratorial, and body composition characteristics in normal weight (CG) and obese adolescents (OB), at baseline and postintervention.....	113
Tabela 5 - Physical fitness characteristics and ABPM-24 h in normal weight (CG) and obese adolescents (OB) at baseline and postintervention.....	114
Tabela 6 - Muscle and skin microvascular blood flow and inflammatory biomarkers in Normal weight (CG) and obese adolescents (OB) at baseline and postintervention.....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM	Colégio Americano de Ciências do Esporte
ANOVA	<i>One-way analysis of variance</i>
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DRC	Doença renal crônica
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
eNOS	Óxido nítrico endotelial
EUA	Estados Unidos da América
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBRAG	Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes
IFN- γ	Interferon- γ
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-10	Interleucina-10
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de massa corpórea
IRC	Insuficiência renal crônica
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos 1
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
mTOR	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
ND	Nefropatia diabética
NK	Natural killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Nível de significância estatística
PAI-1	Inibidor-1 do ativador do plasminogênio

PCR	Proteína C-reativa
PIB	Produto Interno Bruto
PNS	Pesquisa Nacional da Saúde
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RI	Resistência à insulina
RM	Repetição máxima
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SED	Grupo sedentário
SED-OB	Grupo sedentário obeso
SM	Síndrome metabólica
STAT 3	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3
TMR	Taxa metabólica de repouso
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
TR	Grupo treinado
TR-OB	Grupo treinado obeso
UCP-1	Proteína desacopladora 1
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	JUSTIFICATIVA	41
2	HIPÓTESES	43
3	OBJETIVOS	44
3.1	Objetivo geral	44
3.2	Objetivos específicos	44
4	MATERIAIS E MÉTODOS	45
4.1	Aprovação do Comitê de Ética	45
4.2	Desenho experimental	45
4.3	Animais	46
4.3.1	<u>Grupos Experimentais</u>	47
4.3.1.1	Grupo Sedentário (SED).....	47
4.3.1.2	Grupo Treinado (TR)	48
4.3.1.3	Grupo Sedentário Obeso (SED-OB)	48
4.3.1.4	Grupo Treinado Obeso (TR-OB)	48
4.4	Dietas empregadas no estudo	48
4.5	Protocolo de treinamento de força	49
4.5.1	<u>Determinação da carga máxima de treinamento</u>	49
4.5.2	<u>Sessão de treinamento</u>	51
4.6	Coleta de tecidos	52
4.7	Mensuração da massa corporal	52
4.8	Mensuração da Ingestão	53
4.9	Carga de Treinamento	53
4.10	Análises	54
4.10.1	<u>Análises sistêmicas</u>	54
4.10.1.1	Análise de biomarcadores inflamatórios	54
4.10.2	<u>Análises locais</u>	55
4.10.2.1	Análise de marcador inflamatório por ELISA.....	55
4.10.2.2	Análises de marcadores inflamatórios por Western Blotting.....	55
4.10.2.3	Análises histológicas.....	55

4.11	Análise Estatística	56
5	RESULTADOS	57
5.1	Massa corporal	57
5.2	Ingestão	58
5.3	Carga de treinamento	59
5.4	Força relativa	61
5.5	Análises sistêmicas	61
5.5.1	<u>Adiponectina</u>	61
5.5.2	<u>Interleucina-6</u>	62
5.5.3	<u>Insulina</u>	62
5.5.4	<u>Leptina</u>	63
5.5.5	<u>MCP-1</u>	64
5.5.6	<u>TNF-α</u>	65
5.6.	Análises teciduais	66
5.6.1	<u>Biomarcadores inflamatórios</u>	66
5.6.1.1	Irisina.....	66
5.6.1.2	mTOR.....	67
5.6.1.3	Phospho-mTOR.....	68
5.6.1.4	Phospho-mTOR / mTOR.....	69
5.6.1.5	PAI-1.....	70
5.6.1.6	Stat3.....	71
5.6.1.7	Phospho-Stat3.....	72
5.6.1.8	Phospho-Stat3 / Stat3.....	73
5.6.2	<u>Análise histológica</u>	74
5.6.2.1	Área do tufo capilar.....	74
5.6.2.2	Área do corpúsculo renal.....	75
5.6.2.3	Razão área do tufo / área do corpúsculo renal.....	76
6	DISCUSSÃO	79
7	RESUMO DOS ACHADOS	96
	CONCLUSÃO	97
	REFERÊNCIAS	99
	APÊNDICE - Effects of resistance training on obese adolescents (Artigo publicado)	111

ANEXO - Aprovação pela Comissão de Ética Para o Cuidado e Uso de Animais Experimentais do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).....	119
--	------------

INTRODUÇÃO

Obesidade

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são agravos à saúde humana de origem multifatorial que se desenvolvem ao longo da vida e se caracterizam por longa duração. Nesse tocante, a obesidade é considerada uma das diversas DCNT existentes (PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS / WHO), o sobrepeso, bem como a obesidade, é definido como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura, que pode implicar em efeitos deletérios à saúde (WHO, 2015). Essa doença pode também ser definida como o acúmulo de tecido gorduroso localizado ou generalizado, provocado por um desequilíbrio nutricional associado ou não a distúrbios genéticos ou endócrino-metabólicos (MANCINI, 2010). A obesidade possui etiologia ainda mais complexa que seu conceito, envolvendo aspectos ambientais e comportamentais que fomentam um ambiente obesogênico inerente à sociedade moderna e industrializada (HEBER, 2010; MATOZINHOS et al., 2015).

Outrora reconhecida apenas como excesso de peso, hoje a obesidade é encarada como uma doença de grande importância epidemiológica, sobretudo, por estar intimamente relacionada à inúmeras comorbidades como o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ou intolerância à glicose, doenças cardiovasculares (DCV), hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina (RI), síndrome metabólica (SM), câncer, doenças cerebrovasculares, doença vascular periférica, arritmia ventricular, trombose, disfunção psicossocial, prejuízo de autoimagem, isolamento social, discriminação social, econômica, perda de mobilidade, doenças dermatológicas, estrias, doenças gastrointestinais, anormalidades menstruais, anovulação, dentre outras (DIAS et al., 2013; MOKDAD et al., 2003; NEVES, RIBEIRO, MIRA, 2009; OLIVEIRA et al., 2006; PEREIRA; CHEHTER, 2011; PI-SUNYER, 2010; WEISBERG et al., 2003). Isso é igualmente verdade para populações adultas e jovens, como crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade (LAKSHMAN et al., 2013; LAU et al., 2010). Outro fator característico na obesidade é o fato dessa doença acometer populações nas mais variadas faixas etárias e econômicas, estando bem difundida em países desenvolvidos e em desenvolvimento (PANVELOSKI-COSTA et al., 2011).

Desde a década de 80 a obesidade mais que duplicou no mundo, alcançando atualmente números alarmantes de distribuição mundial. Estima-se que em 2014 mais de 1,9 bilhões de adultos (18 anos ou mais) estavam acima do peso. Desse montante, mais de 600 milhões eram

obesos (WHO, 2015). Essa doença não se limita à população adulta, visto que um ano antes, em 2013, mais de 40 milhões de crianças menores que cinco anos de idade apresentavam sobrepeso ou obesidade (WHO, 2013). Apesar de ser uma doença evitável (WHO, 2015), a obesidade tem crescido mundialmente e está difundida em países e continentes com os mais diversos hábitos (NEVES et al., 2009).

Não diferentemente, no Brasil a obesidade tem assumido papel de destaque, sendo considerada uma DCNT de notável importância para a saúde pública, segundo a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) em edição de 2010 (BRASIL, 2014). A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada nos anos de 2008 e 2009 evidencia, para adultos (20 ou mais anos de idade), que as prevalências de excesso de peso e obesidade aumentam continuamente ao longo dos quatro inquéritos realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para ambos os sexos. Nos 34 anos decorridos de 1974-1975 a 2008-2009, a prevalência de excesso de peso em adultos aumentou em quase três vezes no sexo masculino (de 18,5% para 50,1%) e quase duplicou no sexo feminino (de 28,7% para 48,0%). Para o mesmo período, a prevalência de obesidade aumentou em mais de quatro vezes para homens (de 2,8% para 12,4%) e mais que duplicou para mulheres (de 8,0% para 16,9%) (IBGE, 2010).

Mais recentemente, o IBGE divulgou a Pesquisa Nacional da Saúde (PNS) onde revela que mais da metade da população brasileira (56,9%), cerca de 82 milhões de pessoas, estavam com excesso de peso no ano de 2013. Para o mesmo ano, constatou-se que a obesidade acometia um em cada cinco brasileiros com 18 anos de idade ou mais, com incidência maior para mulheres (24,4% face aos 16,8% dos homens) (IBGE, 2015). Em outra fonte de dados, a VIGITEL do ano de 2014, relata a frequência de excesso de peso de 52,5% para a população nacional, sendo maior entre homens (56,5%) quando comparado a mulheres (49,1%). Para ambos os sexos, a frequência dessa condição tendeu a aumentar com a idade até os 54 anos. Entre as mulheres, a frequência de excesso de peso diminuiu uniformemente, com o aumento do nível de escolaridade, sem diferenças entre os homens (BRASIL, 2015).

Dessa forma, em média, o Brasil gasta cerca de 2,4% do seu Produto Interno Bruto (PIB) com gastos na saúde associados à obesidade, o equivalente à, aproximadamente, 110 bilhões de reais por ano. De forma mais ampla, os gastos com a obesidade alcançam cerca de 2,8% do PIB mundial, ou 2,0 trilhões de dólares anuais. Esse impacto econômico se equipara aos custos do tabagismo, violência armada, guerra e terrorismo mundial (DOBBS et al. 2014).

Tecido adiposo

O tecido adiposo é formado por células especializadas no armazenamento de lipídios em seu citoplasma. Essas células, os adipócitos, se especializam na síntese e no armazenamento dos triglicerídeos (MCARDLE; KATCH, I.; KATCH, L., 2014). Entretanto, atualmente sabe-se que o tecido adiposo vai além do armazenamento energético, sendo considerado um importante órgão endócrino liberando uma série de peptídeos e outros fatores que podem agir de forma parácrina ou autócrina (THOMPSON et al., 2012). Além disso, esse tecido possui ainda células endoteliais, inflamatórias, precursores de adipócitos, dentre outras.

Um importante fator determinante na repercussão do tecido adiposo sob a fisiologia humana é sua localização. Sua disposição pode ser entendida sob dois compartimentos principais: o tecido adiposo subcutâneo, situado logo abaixo da derme, e o tecido adiposo visceral, troncular ou central, disposto na região do tronco, aderido intimamente aos órgãos abdominais (PISCHON et al., 2008). Sabe-se que a gordura subcutânea é menos ativa metabolicamente, quando comparada à visceral. Isso significa dizer que a gordura visceral possui maior impacto no desenvolvimento e evolução dos agravos relacionados ao excesso de peso (MCLAUGHLIN et al., 2011). Outra diferença encontrada no tecido adiposo diz respeito à sua composição celular. Os tecidos adiposos podem ser divididos em marrom, branco ou bege.

O tecido adiposo marrom ainda é pouco conhecido. Até 2007 acreditava-se que sua existência se restringia à neonatos, entretanto, no mesmo ano, os autores Nedergaard, Cannon e Bengtsson (2007) publicaram a inesperada presença desse tecido em adultos humanos. Algumas características são muito peculiares. O tecido adiposo marrom apresenta cor característica, determinada pela intensa vascularização e rica presença de mitocôndrias. Existe em menor quantidade, se comparado ao tecido branco, possui gotículas lipídicas de tamanho variado (padrão morfológico multilocular) (SEALE et al., 2011), é potencialmente estimulável (inervação simpática) e, sobretudo, é um tecido de vital importância para a termogênese adaptativa (adrenérgica ligada ao frio e induzida por dieta) e termogênese não ligada ao tremor clássico (maior produção de calor pelo aumento dos processos metabólicos). A ação termogênica desse tecido se deve à grande presença de mitocôndrias, que agem na oxidação dos ácidos graxos gerando calor. Nesse tocante, uma proteína possui papel chave, a termogenina ou proteína desacopladora 1 (UCP-1). A estimulação da lipólise rapidamente induz a ativação funcional da UCP-1, que é expressa em tecido adiposo marrom e desacopla a fosforilação oxidativa pelo mecanismo de fuga de prótons, resultando na produção de calor e fazendo dessa

proteína um regulador máster da produção de calor (FRONTINI et al., 2007; ZINGARETTI et al., 2009).

Dentre os tecidos adiposos, o bege pode ser entendido como o meio termo entre o branco e o marrom. É um tecido comumente relacionado ao fenômeno de escurecimento ou *browning*, que diz respeito à diferenciação dos tecidos adiposos. Suas células são ricas em mitocôndrias e expressam UCP1, sendo importantes atores termogênicos (PARK; HUR; LEE, 2015). Nesse caso, os mesmos padrões histológicos podem ser observados em humanos e animais (LIDELL; BETZ; ENERBÄCK, 2014).

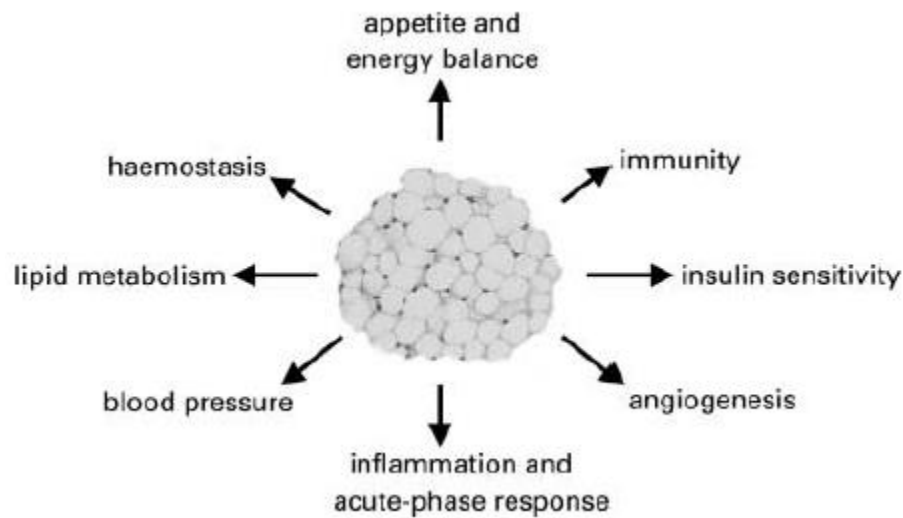
O tecido adiposo branco é o de repercussão mais conhecida. Com composição unilocular, células grandes, esféricas ou poliédricas, possui pobre vascularização e suas principais funções são de estoque energético, proteção, preenchimento, modelagem, isolamento térmico e, talvez o mais importante, órgão endócrino. A disposição visceral do tecido adiposo branco está intimamente ligada ao seu impacto inflamatório, pela produção e liberação de sinalizadores celulares ou adipocinas (FONTANA et al., 2007; HEBER, 2010; OUCHI et al., 2011; SALLES et al., 2010). Devido à sua intensa ação endócrina e por secretar vários mediadores moleculares, esse tecido, é capaz de promover ambientes inflamatórios de baixo-grau (MANCINI, 2010; SALLES et al., 2010), tornando-se mais efetivo à medida em que aumenta em tamanho, ou seja, hipertrofia-se ou aumenta o número de células, ou seja, hiperplasia-se (CINTI, 2012).

Adipocinas e outras moléculas

O tecido adiposo, especialmente o visceral, como órgão ativo, pode ser considerado uma fábrica metabólica, pois produz e secreta peptídeos e proteínas que são coletivamente conhecidas como adipocinas (BERG; SCHERER, 2005). As adipocinas desempenham as mais variadas funções que incluem, desde a regulação da homeostase energética, função imunológica, metabólica, cardiovascular, dentre outras.

Nesse tocante, sabe-se que o aumento dos adipócitos (hipertrofia), associado ao aumento de infiltração de macrófagos pró-inflamatórios, levam à uma maior expressão de adipocinas, que são, por sua vez, classificadas segundo seu papel funcional (Figura 1) (TRAYHURN; WOOD, 2004).

Figura 1 - Adipocinas e suas classificações segundo seu papel funcional



Fonte: TRAYHURN; WOOD, 2004, p. 348.

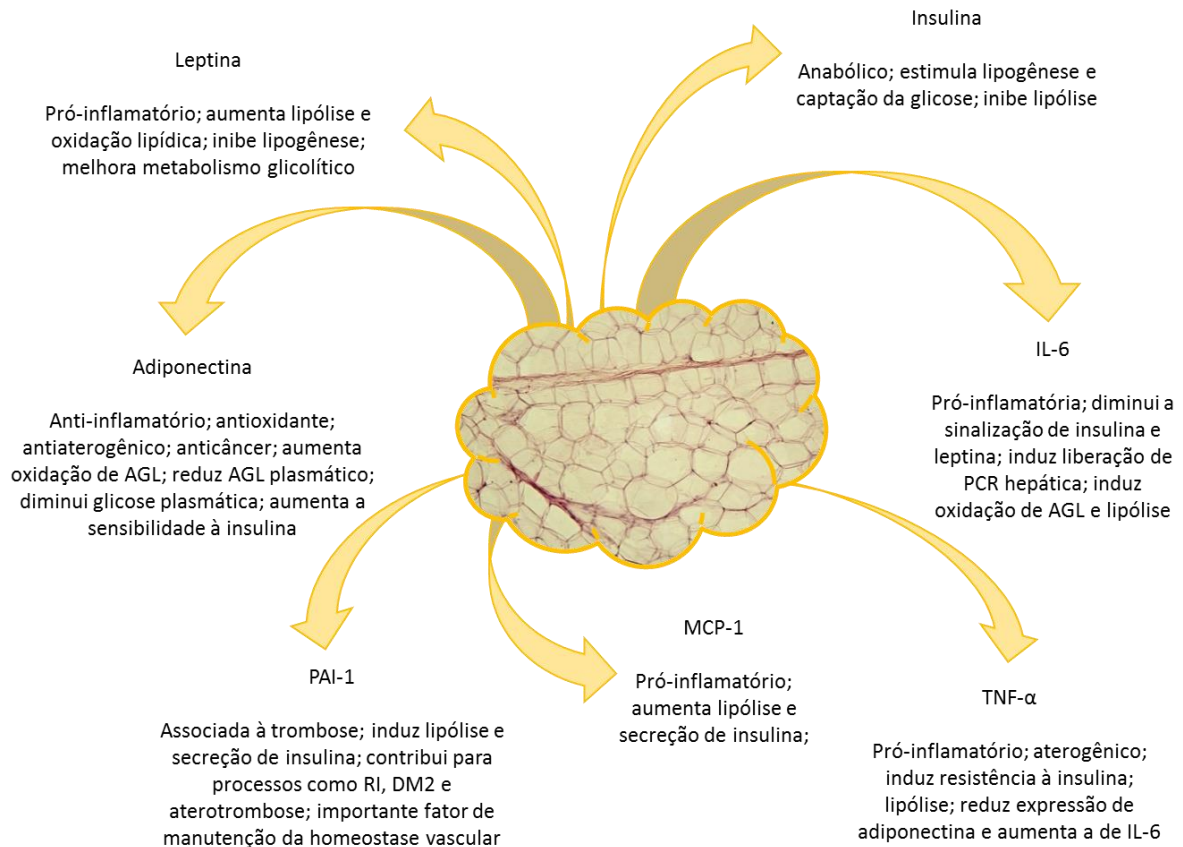
Esse papel endócrino do tecido adiposo fez da obesidade uma importante doença caracterizada por uma inflamação crônica de baixo-grau (ENGSTRÖM et al., 2003), mediada pelas moléculas pró-inflamatórias (que agem no desenvolvimento ou agravamento de comorbidades associada à obesidade). São exemplos de moléculas pró-inflamatórias relacionadas com o tecido adiposo branco (Figura 2): proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), resistina, leptina, inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), dentre outras (CAPILLA; NAVARRO, 2015; FONTANA et al., 2007; OUCHI et al., 2011; RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006; PANVELOSKI-COSTA et al., 2011; TRAYHURN; WOOD, 2004).

Em contrapartida, a adiponectina é uma adipocina anti-inflamatória e antiaterogênica (AHMADIZAD; HAGUIGUI; HAMEDINIA, 2007) que possui correlação negativa com o índice de massa corpórea (IMC) e com o percentual de gordura corporal (OUCHI et al., 1999; OUCHI et al., 2011), estando ainda aumentada na resistência à insulina dislipidemia e diabetes, (AHMADIZAD; HAGUIGUI; HAMEDINIA, 2007). Níveis plasmáticos elevados de adiponectina são independentemente associados com a redução do risco para DM2 em adultos saudáveis (BROOKS et al., 2007).

Isso significa dizer que enquanto o tecido adiposo produz quantidades elevadas de fatores potencialmente danosos à saúde, também ocorre uma redução na secreção de proteínas anti-inflamatórias, tornando a célula adiposa um ator disfuncional (MANCINI, 2010).

Por meio da expressão destas moléculas, o tecido adiposo mantém íntima relação com outros sistemas e órgãos, por suas ações endócrinas e repercussões locais e sistêmicas.

Figura 2 – O tecido adiposo, algumas das suas principais adipocinas secretadas e suas respectivas funções



Legenda: AGL - ácidos graxos livres; DM2 - diabetes *mellitus* tipo 2; IL-6 - interleucina-6; MCP-1 - proteína quimiotática de monócitos-1; PAI-1 - inibidor-1 do ativador do plasminogênio; PCR - proteína C-reativa; RI - resistência à insulina; TNF- α - fator de necrose tumoral- α .

Fonte: O Autor, 2015.

Cabe ressaltar que a produção de adipocinas pelo tecido adiposo é heterogênea segundo os diferentes locais de deposição deste tecido, por conseguinte, estas apresentam papéis variados dependendo do padrão de produção e secreção destas moléculas. Essas características definem o tecido adiposo como miniórgãos endócrinos (MANCINI, 2010).

Dentre os alvos do tecido adiposo, podemos citar os rins, normalmente acometidos pelo sobrepeso e obesidade de forma direta ou indireta. Essa relação pode ser vista na associação da obesidade, suas comorbidade e ações endócrinas no aparecimento precoce de patologias renais

como glomerulomegalia, alterações hemodinâmicas renais e albuminúria, por exemplo (EKNOYAN, 2011).

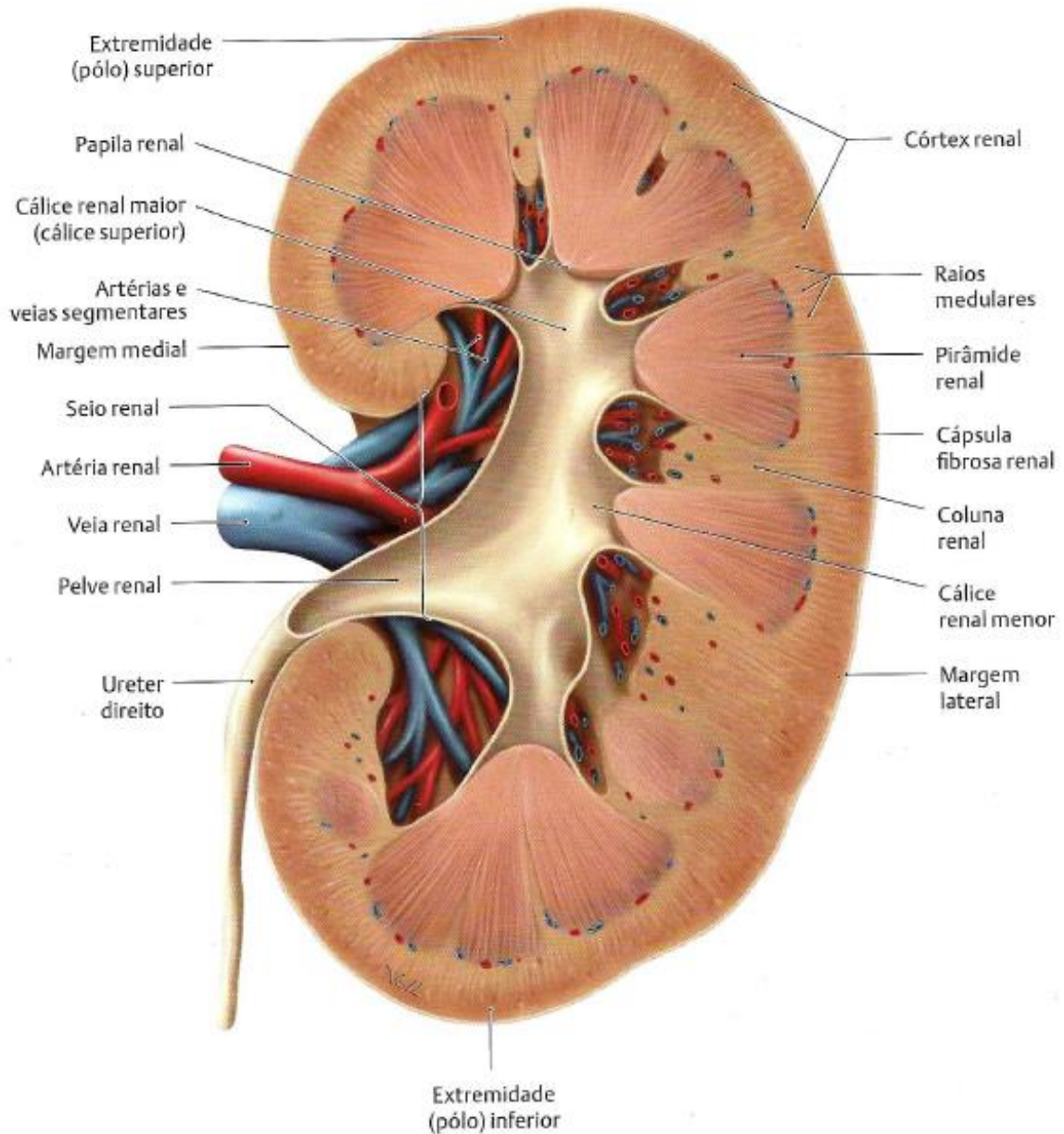
O rim

Os rins são órgãos em dupla e estão anatomicamente situados na região retroperitoneal, em ambos os lados da coluna vertebral e logo abaixo do diafragma, o que os leva a se locomoverem com a respiração tanto na direção caudal quanto lateralmente (SCHÜNKE et al., 2007). Sua mobilidade também pode ser determinada por condições patológicas, como rins aumentados em processos inflamatórios. Encontram firmemente inseridos e mantidos em sua posição por uma cápsula fibrosa e são considerados o órgão mais importante do sistema excretor. Dentre suas principais funções, os rins regulam o equilíbrio ácido-base, controlam o volume de água no organismo, mantêm o balanço eletrolítico, excretam resíduos metabólicos e tóxicos, controlam pressão arterial, produzem hormônios, dentre outras. Isso só é possível por sua capacidade de filtração, reabsorção e secreção do plasma, processo que ocorre em milhares de unidades renais microscópicas, denominadas néfrons.

Envoltos diretamente por uma cápsula delgada e fibrosa, os rins possuem, na sua margem medial, o chamado hilo renal. Nele, vasos sanguíneos, nervos e a pelve renal encontram-se aderidas a uma certa quantidade de gordura, que atua como elemento de sustentação. A partir do hilo, artéria e veia renal se ramificam para o interior do órgão formando vasos menores como artéria e veia interlobares e arqueadas, até formarem vasos ainda menores, os capilares.

O rim é dividido em duas estruturas básicas, o córtex e medulas renais. Situado na camada externa, o córtex renal representa uma parte relativamente estreita do órgão, que se inicia logo abaixo da cápsula fibrosa e é onde ficam localizados os corpúsculos renais. A medula é a parte interna dos rins, localizada centralmente no órgão e constituída por pirâmides renais (de 10 a 12 aproximadamente por rim). Na medula se encontram, entre outros, os segmentos ascendentes e descendentes dos túbulos renais (Figura 3).

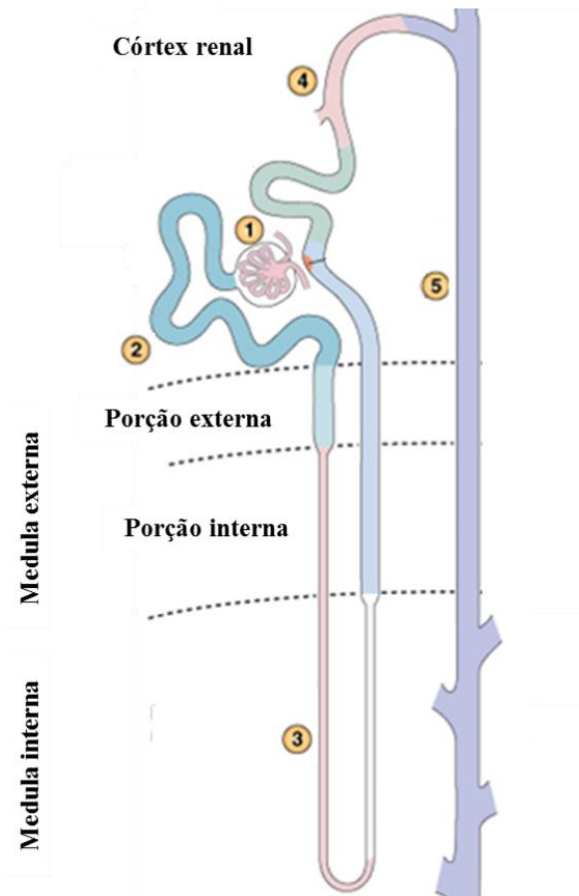
Figura 3 - Esquema ilustrativo de rim



Fonte: SCHÜNKE, M. et al., 2007, p. 230.

As funções renais ocorrem nas chamadas unidades funcionais dos rins, os néfrons, que são constituídos pelos corpúsculos renais, túbulos renais e túbulos coletores. Milhares de néfrons são responsáveis pela filtração diária de 1700 litros de sangue, aproximadamente (Figura 4).

Figura 4 - Esquema ilustrativo de um néfron

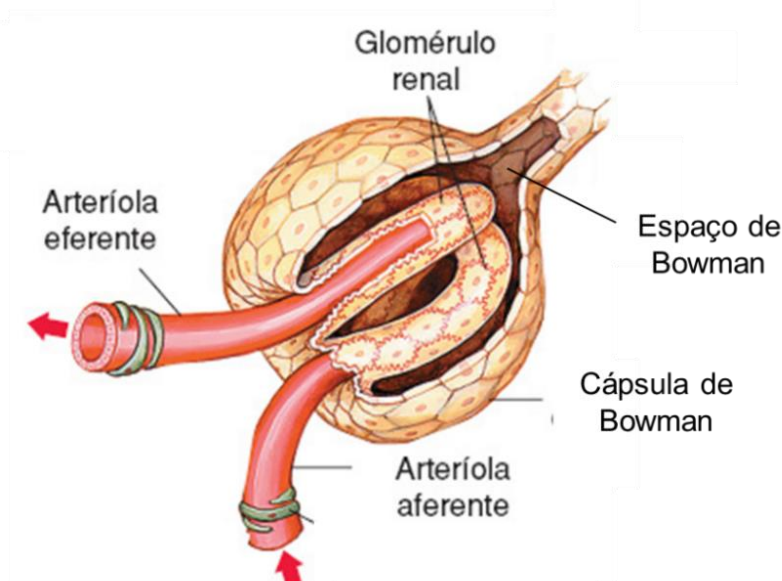


Legenda: 1 - corpúsculo renal; 2 - túbulo renal proximal; 3 - alça de Henle; 4 - túbulo renal distal; 5 - túbulo coletor.

Fonte: Adaptado de KRIZ; BANKIR, 1988, p. 5.

Os corpúsculos renais são o elo entre os vasos e o sistema formador de urina. O sangue sistêmico entra nos rins via artéria renal, que se ramifica em porções menores, até formarem as arteríolas aferentes. Nesse caminho, o vaso de origem, situado no hilo renal, agora se encontra na periferia do órgão, passando pela medula e chegando ao córtex. No córtex renal, a arteríola aferente forma um enovelado sanguíneo, um tufo de capilares conhecido como glomérulo, onde ocorrerá a filtração renal do plasma sanguíneo, determinada por diferença de gradientes de pressão gerados por forças hidrostática e oncótica (Figura 5).

Figura 5 - Esquema ilustrativo de um corpúsculo renal



Fonte: Adaptado de KRIZ; BANKIR, 1988, p. 5.

Após a filtração, o plasma sai do glomérulo via arteríola eferente, percorre os capilares peritubulares e drena no sistema venoso renal, formado pelas suas ramificações até a formação da veia renal.

O corpúsculo renal, que em um rim pode chegar a 2,4 milhões de unidades (SCHÜNKE et al., 2007), é formado pelas alças capilares (glomérulos) e um envoltório conhecido como cápsula de Bowman. A cápsula de Bowman é uma estrutura epitelial com parede dupla, cujo espaço entre elas é denominado espaço de Bowman, responsável por acumular o ultrafiltrado do plasma, que percorrerá em seguida um sistema delgado de túbulos. Diferentemente dos glomérulos, onde a filtração ocorre por diferença de gradientes de pressão, nos túbulos o movimento de moléculas através da parede epitelial ocorre por transportes ativos e passivos.

Essa segunda etapa de reaproveitamento tubular é de vital importância, visto que a filtração glomerular não é seletiva e perde-se muitos constituintes necessários ao organismo. É nos túbulos renais onde ocorre a reabsorção de água, cloro, sódio, bicarbonato, glicose e outras moléculas que voltam para os capilares sanguíneos. Nestas mesmas estruturas, ocorrem as secreções tubulares, etapa onde são eliminados metabólitos nocivos como amônia, além de fármacos e outras substâncias que são posteriormente descartadas pela urina. Os túbulos renais são divididos em túbulo proximal (com uma porção contorcida e uma reta), alça de Henle (subdividida em descendente e ascendente) e túbulo distal (com uma porção contorcida e uma

reta). A maior parte da reabsorção ocorre no túbulo proximal, mas o processo se perpetua por todo o segmento até a formação da urina.

Passada a reabsorção, secreção e transporte de moléculas através dos túbulos proximais, alça de Henle e túbulo distal, o filtrado segue até desembocar no túbulo coletor. Nesse momento ainda pode ocorrer transporte de água e solutos, com a regulação final do volume de água a ser eliminado na urina. Por fim, o filtrado segue seu caminho de excreção, passando pelo túbulo coletor e pela papila renal, até chegar ao sistema calical e, por peristaltismo dos cálices e da pelve renal, chegar ao ureter, sendo conduzido para bexiga para posterior eliminação em forma de urina.

Os rins podem ser acometidos por muitas doenças, como cálculo renal, infecção urinária, tumores, doenças autoimunes, entre outras. A doença renal crônica (DRC) é o principal agravo relacionado aos rins, podendo ter diferentes causas, como DM2 e hipertensão. Nessa doença, as alterações renais presentes são muito heterogêneas e podem afetar tanto a estrutura quanto a função do órgão, com perda progressiva e irreversível da função renal, a nível glomerular, tubular e/ou endócrino. Nesse estágio, os rins podem tornar-se incompetentes em manter a normalidade do meio interno do paciente, caracterizando a insuficiência renal crônica (IRC), agravo considerado como fase terminal da doença renal (JÚNIOR, 2004). Para estes pacientes, as únicas alternativas terapêuticas são a hemodiálise e o transplante renal.

Quanto à epidemiologia, as DRC são consideradas um problema de saúde pública mundial com altos custos e baixos resultados (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002). Segundo o Centers for Disease Control and Prevention (2014), era estimado, em 2014, que mais de 10% dos adultos nos Estados Unidos da América (EUA) tivessem DRC. Esse dado representa mais de 20 milhões de pessoas. Em 2009, cinco anos antes, os gastos públicos/privados em saúde, com paciente diagnosticados com IRC, nos EUA, chegavam a mais de 40 bilhões de dólares por ano (NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2015).

De forma semelhante, o Brasil apresenta índices progressivamente elevados de doentes renais. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), o número de dialíticos por ano aumentou mais de 100% desde o ano de 2000, saltando de 42.695 casos nesse ano para 100.397 em 2013 (CENSO DE DIÁLISE, 2013).

No mundo desenvolvido ou em desenvolvimento, as DCNT são as principais causas de morte, sendo responsáveis por 63% de óbitos em 2008 (BRASIL, 2011). Bem como a obesidade, a DRC é também considerada uma DCNT. Seguindo o mesmo padrão, no Brasil as

DCNT correspondem a aproximadamente 74% das mortes em 2012 (WHO, 2014). A projeção para a próxima década é que haja um aumento de 17% na mortalidade causada pelas DCNT.

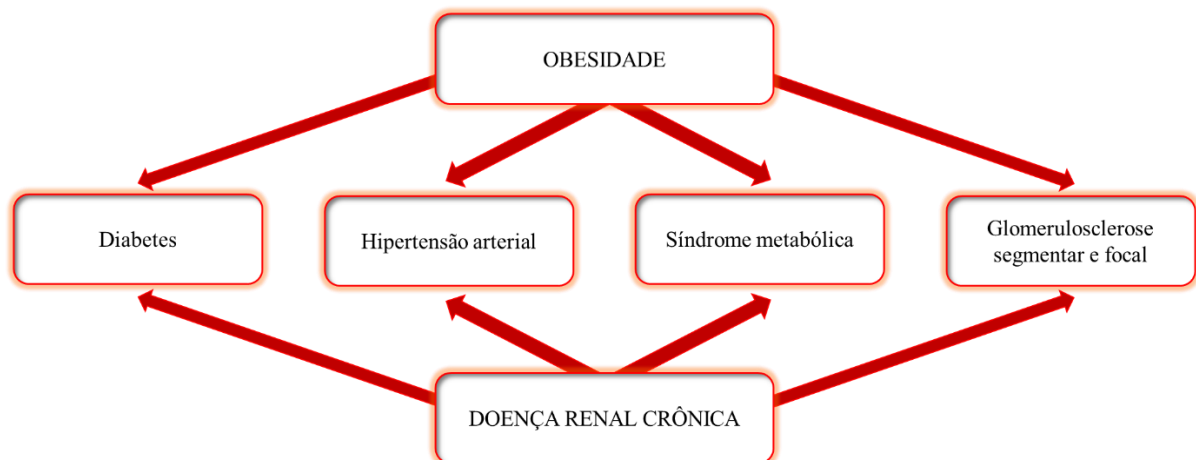
Estudos epidemiológicos demonstraram uma relação inversa entre a filtração glomerular (marcador de função renal) e o risco de óbito por DCV, morbidade cardiovascular, dentre outras complicações (GO et al., 2004; GRASSMANN et al., 2005). A obesidade apresenta-se como “pano de fundo” para todos esses agravos à saúde, já que é fator de risco independente para DCV, DM2 e atualmente, também para a DRC.

Desta forma, a DRC se correlaciona ao sobrepeso e obesidade, e pode ser um importante fator de prognóstico para a mesma.

Rins e obesidade

A obesidade está associada a múltiplas desordens que, sabidamente, provocam danos renais, como a DM2, hipertensão e SM (Figura 6). Entretanto, é interessante ressaltar que a obesidade pode gerar danos renais de forma independente e não relacionado às comorbidades supracitadas (CHAUHAN et al., 2012). Por conta disso, existe uma subclassificação para essa associação entre obesidade e dano renal: efeitos diretos e indiretos da obesidade sobre os rins.

Figura 6 - Relação entre obesidade e fatores de risco diretos/indiretos para doença renal crônica



Fonte: Adaptado de MANCINI, 2010, p. 331.

No início do século passado, as primeiras correlações entre sobrepeso/obesidade e rins foram elaboradas por relatos de presença de proteinúria nesses indivíduos. Muitos anos depois, as mudanças glomerulares foram documentadas como uma nova correlação positiva com o excesso de peso (ALICIC; PATAKOTI; TUTTLE, 2013). Outros estudos mostraram que as mudanças na estrutura dos rins estavam presentes não apenas em obesos mórbidos (IMC de 40 kg/m² ou mais), mas também naqueles com obesidade grau I e II (IMC de 30 à 39,9 kg/m²), de forma progressiva (KAMBHAM et al., 2001). Anos depois, Hsu et al. (2006), após o estudo e acompanhamento de 1471 casos clínicos, concluíram que o IMC é um fator de risco comum extremamente importante para agravos renais. Sendo assim, e por conta de sua elevada prevalência, para alguns autores a obesidade é o maior fator de risco para o desenvolvimento de doenças renais (CHAUHAN et al., 2012).

Muitas são as correlações entre o dano renal e obesidade. A hipertensão, alteração comumente encontrada em indivíduos obesos, pode promover alterações glomerulares, vasculares e túbulo intersticiais, se for mantida cronicamente. A hipertensão é também considerada um importante fator de risco para desenvolvimento de nefropatia diabética (ND), nome dado à uma das mais sérias e comuns anormalidades estruturais ou funcionais dos rins em diabéticos (AYODELE; ALEBIOSU; SALAKO, 2004; CASTIGLIONE et al., 2013; NAKAMAKI et al., 2011; ZELMANOVITZ et al., 2009).

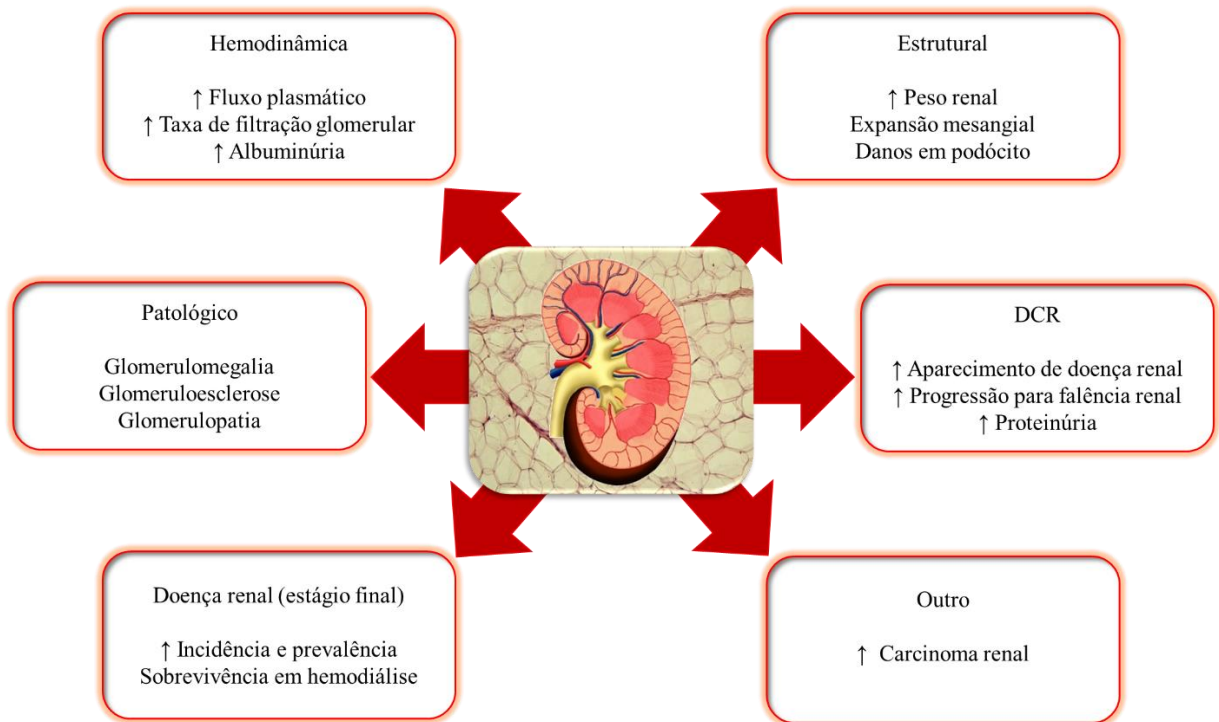
Outra relação entre o excesso de peso e anomalias renais é o metabolismo anormal de óxido nítrico, que parece ser o fator mais importante para patogênese em rins (BAYLIS, 2012; KLAHR, 2001). Nesse caso, as repercussões podem ser esclerose glomerular como consequência de lesão isquêmica ou alteração em taxa de filtração glomerular (CHAUHAN et al., 2012).

Outra comorbidade intimamente associada à obesidade é o DM2, agravo caracterizado por hiperglicemia persistente. Nessa situação, pode ocorrer aumento da produção de matriz extracelular por células mesangiais, promovendo alteração na taxa de filtração renal, hipertensão e esclerose glomerular (SCHENA; GESUALDO, 2005; CHAUHAN et al., 2012).

A hiperlipidemia é outra alteração muito comum em indivíduos obesos. Estudos experimentais demonstram que esse processo pode causar a proliferação de células mesangiais, ativando receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) presentes nas mesmas células. Isso também conduz para o aumento de fatores de crescimento inflamatórios e espécies reativas de oxigênio nos rins (CHAUHAN et al., 2012).

Stemmer et al. (2012) demonstraram correlação direta entre a adiposidade corporal e a severidade da doença renal segundo o aumento de inflamação renal a expressão de citocinas, além do aumento nas incidências de nefropatias e lesões pré-neoplásicas em ratos com sobrepeso ou obesos. Além disso, Eknoyan (2011) reúne um importante corpo de evidências que demonstram com clareza a correlação obesidade e doença renal (Figura 7) e ressalta a possível reversibilidade de muitas dessas consequências, se os indivíduos obesos fossem devidamente tratados.

Figura 7 - Efeitos do sobrepeso e obesidade nos rins



Legenda: DRC - doença renal crônica.

Fonte: O Autor, 2015.

Rins, adipocinas e outras moléculas

Dentre as alterações fisiopatológicas que envolvem a obesidade com as lesões renais, o papel das adipocinas merece destaque. Apesar de muitas destas proteínas produzidas e secretadas pelo tecido adiposo terem ainda um papel pouco conhecido, parte destas estão, sabidamente, relacionadas à patogênese da doença renal (ALICIC; PATAKOTI; TUTTLE, 2013).

A adiponectina é reconhecidamente um fator protetor contra danos vasculares, tendo ação anti-inflamatória e anti-aterosclerótica, sendo ainda um supressor de citocinas inflamatórias. Baixos níveis de adiponectina estão associados com altos níveis de IL-6, uma citocina inflamatória envolvida no início e progressão de aterosclerose e doença renal (ENGELI et al., 2003). Nakamaki et al. (2011) demonstraram que ratos da raça *Wistar* diabéticos apresentavam expressão elevada de adiponectina e que esse fato melhorava a proteinúria em estágio precoce de ND, efeito acompanhado com diminuição de PAI-1, aumento de óxido nítrico endotelial e melhoria nesta disfunção. Camundongos *knockout* para adiponectina apresentam albuminúria e fibrose renal aumentada, quando comparados a seus pares selvagens (SHARMA, 2009). Baixos níveis desta adipocina pode predizer a progressão da doença renal (RÜSTER; WOLF, 2013). Dessa forma, a concentração plasmática de adiponectina parece ser protetor para inúmeras complicações renais, como albuminúria e ND (KOSHIMURA et al., 2004).

Estudos transversais com pacientes mostram que grandes níveis de IL-6 e TNF- α apresentam positiva associação com microalbuminúria e DRC (SHANKAR et al., 2012). Matsubara et al. (2012) demonstraram que o bloqueio de receptores de IL-6 foi capaz de prevenir a progressão de proteinúria e de depósitos de lipídios nos rins.

O TNF- α é produzido principalmente por macrófagos infiltrados no tecido adiposo branco, mas também pode ser sintetizado nos rins. Em ratos, a neutralização de TNF- α leva à uma série de eventos protetores, como redução da inflamação e fibroses renais (MATOBA et al., 2010). O TNF- α também tem se mostrado forte indutor de expressão de MCP-1 através das células renais mesangiais (RÜSTER; WOLF, 2013).

Um crescente corpo de evidências correlaciona a MCP-1 com danos renais por variados modelos experimentais (SEGERER; NELSON; SCHLONDÖRFF, 2000). Essa proteína parece estar envolvida com leões glomerulares e o início e progressão de dano no túbulo intersticial (VIEDT; ORTH, 2002). A administração de anticorpos para MCP-1 diminui proteinúria, glomerulosclerose e melhora a função renal em camundongos (FURUICHI et al., 2002). Outro interessante achado é o aumento na concentração urinária de MCP-1 em resposta à doença renal em animais e humanos (VIEDT; ORTH, 2002). Em suma, o MCP-1 é um importante marcador de dano renal, sendo correlacionado à diversas complicações nesse tecido (MUNSHI et al., 2011).

A IL-1 β , por sua vez, tem conhecido papel pró-inflamatório e está associada à ativação de células endoteliais e quimiocinas. É constitutivamente expressa pelo endotélio glomerular e em células do epitélio tubular em rins de ratos (TESCH et al., 1997). A IL-1 β também é secretada por macrófagos infiltrados em rins e sabe-se que o bloqueio da produção desta citocina melhora danos renais e previne maiores agregações de macrófagos nesse tecido, visto que essas células parecem agir estimulando inflamação, lesão e fibrose renal. Tal fato também pode ser observado para o TNF- α (KLUTH; ERWIG; REES, 2004; ZHANG et al., 2014). Em casos de glomerulonefrite, observa-se uma superexpressão de IL-1 β (TESCH et al., 1997).

A relação entre o interferon- γ (IFN- γ) e danos renais é semelhante ao da IL-1 β . Produzido basicamente por células imunes *natural killer* (NK) e linfócitos T, se encontra aumentada nos rins em processos como lesão aguda renal (AKCAY; NGUYEN; EDELSTEIN, 2009). Essa citocina pró-inflamatória atua na ativação de células inflamatórias, como células NK, juntamente com o TNF- α . Nesse tocante, as células NK possuem importante função na doença renal por serem capazes de produzir rapidamente citocinas como as supracitadas (LI et al., 2010). Além dos linfócitos T e células NK, neutrófilos também são produtores desta citocina em rins lesionados (KINSEY; OKUSA, 2012). Ikezumi, Atkins e Nikolic-Paterson (2003) demonstraram que o IFN- γ pode aumentar significativamente o dano renal mediado por macrófagos. Em contrapartida, estudos com ratos demonstraram que o tratamento destes animais com IFN- γ foi capaz de reduzir a proteinúria (OLDROYD et al., 1999). Assim sendo, mais estudos precisam ser desenvolvidos a respeito dessa citocina a fim de esclarecer seus efeitos e repercussões renais.

O PAI-1 é produzido principalmente pelo tecido adiposo e fígado, não sendo produzido nos rins (EDDY; FOGO, 2006). Suas concentrações plasmáticas aumentam em processos inflamatórios e está diretamente associado à severidade da DRC, sendo considerado um marcador de doenças renais mais agressivas, como: ND, arterioneftrosclerose, glomerulosclerose segmentar e focal, microangiopatia trombótica, dentre outras (EDDY, 2002; EDDY; FOGO, 2006; HUANG; NOBLE, 2005). Outra grande evidência a respeito do PAI-1 é sua ação inibindo a ativação de metaloproteinases de matriz e, por conseguinte, propiciando um ambiente pró-fibrótico (REROLLE et al., 2000).

A proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) é reconhecida por seu papel crucial na mediação do tamanho e massa de uma célula, bem como sua sobrevivência e proliferação. Além disso, a mTOR é reconhecida como importante modulador de várias doenças renais (LIEBERTHAL; LEVINE, 2009) e desempenha um importante papel mediando processos de recuperação e regeneração após lesão renal aguda. Sob condições de normalidade,

a presença dessa proteína em rins é baixa ou ausente, aumentando logo após qualquer dano. Há relatos que sua inibição prejudica o reparo e recuperação renal, para lesões agudas (LIEBERTHAL et al., 2001). Suas propriedades hipertróficas parecem também ser a causa da hipertrofia renal, característica da ND (LIEBERTHAL; LEVINE, 2009). Curiosamente, a mTOR possui papel duplo, sendo benéfica em doenças como lesões agudas, mas podendo ser extremamente perigosa em carcinoma renal, por promover crescimento celular de células tumorais. Atualmente, os inibidores de mTOR são promessas de tratamento para pacientes em processo de metástase de células cancerígenas nesse tecido (GRAHAMMER; WANNER; HUBER, 2014; LIEBERTHAL; LEVINE, 2009). Quanto à inflamação e fibrose renal, a supressão da sinalização de mTOR em macrófagos ativados leva ao melhoramento destas complicações (CHEN et al., 2012).

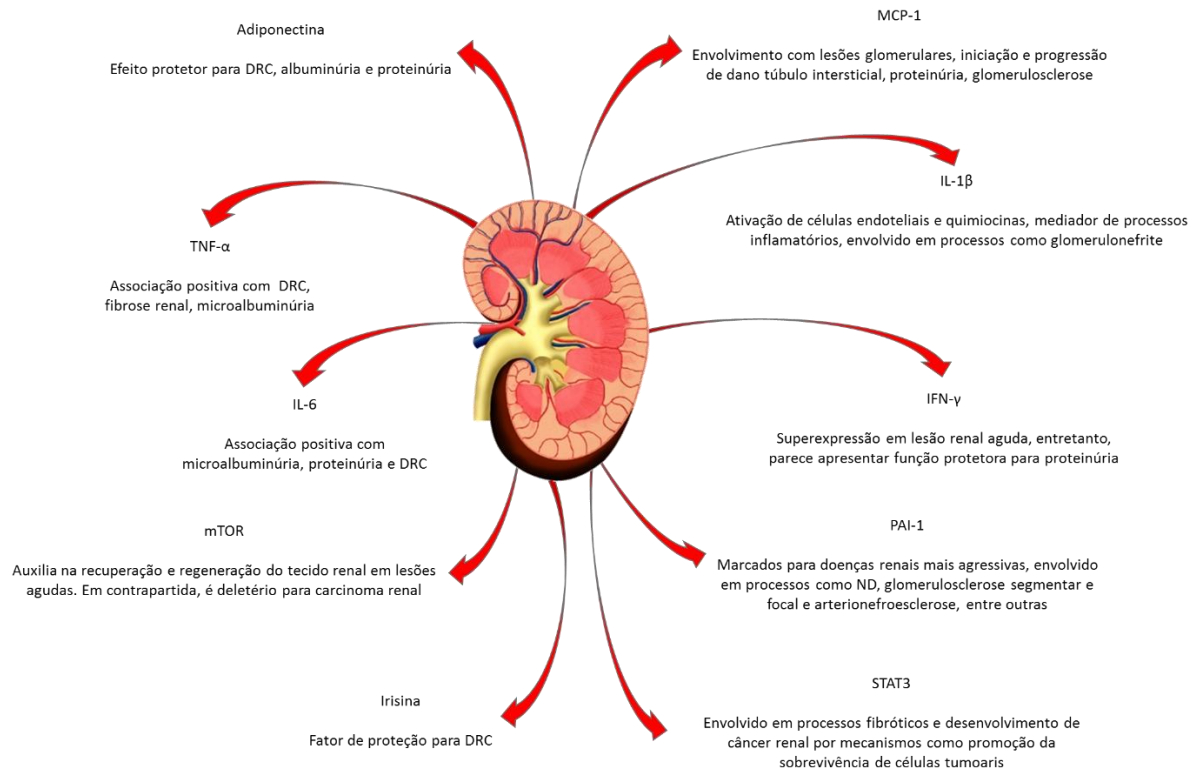
Entre as inúmeras vias de sinalização que podem ser ativadas pelas proteínas e moléculas estudadas na relação com os rins, a via do transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3) é comum. Essa molécula é um fator de transcrição que pode ser ativado (processo que ocorre via fosforilação da molécula) por fatores de crescimento e citocinas como IL-6 e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Sabe-se que a atividade do STAT3 promove a sobrevivência de células tumorais por aumento da proteína anti-apoptótica Bcl-xL, além de promover a síntese de citocinas e fatores de crescimento que impedem a maturação de células com atividade anti-tumorais (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010). Em rins de adultos humanos, a atividade de STAT3 é extremamente baixa, apesar da sua alta expressão (TALBOT et al., 2011), o que sugere que sua via de sinalização não esteja ativada em sujeito saudáveis e/ou que a atividade de STAT3 seja fortemente suprimida (WEIMBS; TALBOT, 2013). Em ratos neonatos essa molécula está altamente ativa nos rins quando os mesmos estão ainda crescendo. Nos animais adultos, sua ação é quase nula e cessa no mesmo período em que os rins estão maduros, por volta do 14º dia de vida (WEIMBS; TALBOT, 2013), configurando um comportamento semelhante ao visto em humanos. Weimbs e Talbot (2013) relatam que o STAT3 está ativado em rins de ratos com nefropatia obstrutiva, inúmeras formas de danos renais e que sua prolongada expressão conduz os rins a um processo inflamatório destrutivo, além de fibrose. Pang et al. (2010) demonstraram em seus resultados que o uso de um inibidor para STAT3 pode ser um potencial alvo terapêutico para doenças renais fibróticas, visto o poder dessa molécula em aumentar a expressão de múltiplos genes pró fibróticos. Outros estudos sinalizam o uso de inibidores para STAT3 como importantes estratégias no combate de carcinoma de células renais (HORIGUCHI et al., 2010). Stemmer et al. (2012) demonstraram ainda que a elevada adiposidade corporal induz um microambiente inflamatório e proliferativo

em rins de ratos, que, por conseguinte promoviam o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas, potencialmente via ativação da sinalização de STAT3 e mTOR, uma vez que estas moléculas foram, no mesmo estudo, encontradas aumentadas em túbulos renais de animais com fenótipo pré-neoplásico.

Entre outras citocinas envolvidas com os rins, a irisina é uma das mais relevantes na atualidade. Descoberta há poucos anos, é secretada pelo músculo esquelético sob estímulo físico e atua no metabolismo energético (MORENO; MORENO-NAVARRETE; FERNÁNDEZ-REAL, 2014). Em trabalho de Roca-Rivada et al. (2013) a irisina passou a ser reconhecida também como adipocina, já que as evidências deste estudo demonstraram sua secreção pelo tecido adiposo secundária ao estímulo físico. Nesse mesmo estudo, a relação positiva entre irisina e leptina foi estabelecida e explicada pelo fato de que a irisina era capaz de estimular a secreção da leptina. Seu outro efeito é sua capacidade de promover um “escurecimento” do tecido adiposo branco (ELSEN; RASCHKE; ECKEL, 2014; IRVING; STILL; ARGYROPOULOS, 2014; MORENO; MORENO-NAVARRETE; FERNÁNDEZ-REAL, 2014). Esse escurecimento pode ser entendido como uma mudança na composição do tecido adiposo em questão, com maior presença de mitocôndrias e expressão de UCP-1, que por sua vez torna o aspecto visual da gordura mais escuro (bege) e promove maior ação termogênica e metabólica. Pode-se dizer então que esse processo é interessante por aumentar o recrutamento do tecido adiposo branco como fonte de energia e, por conseguinte, facilitar a sua perda. Em obesos e diabéticos tipo 2, as quedas nas concentrações de irisina em tecido adiposo e músculo sugerem um menor potencial de escurecimento do tecido adiposo branco (MORENO-NAVARRETE et al., 2013). Interessantemente, os níveis de irisina estão diminuídos em pacientes com DCR e estes encontram-se positivamente associados às concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL), fazendo desta um possível alvo terapêutico para essa doença (WEN et al., 2013). Não obstante, Yang et al. (2015) demonstraram que o alto nível sérico de irisina esteve associado à redução de risco para DRC.

Outras citocinas participam dos mais diversos processos patológicos renais. Elas agem sob diferentes mecanismos, por vezes se correlacionando umas com as outras. Em contrapartida, para boa parte destas, falta elucidação de seus mecanismos específicos e o seu real papel na patogênese de doenças renais.

Figura 8 - Rim e algumas das moléculas associadas à agravos renais



Legenda: DRC - doença renal crônica; IFN- γ - interferon- γ ; IL-1 β - interleucina-1 β ; IL-6 - interleucina-6; MCP-1 - proteína quimiotática de monócitos 1; mTOR - proteína alvo da rapamicina em mamíferos; PAI-1 - inibidor-1 do ativador do plasminogênio; STAT3 - transdutor de sinal e ativador de transcrição 3; TNF- α - fator de necrose tumoral- α .

Fonte: O Autor, 2015.

Exercício físico

A atividade física tem papel fundamental como intervenção não-farmacológica para tratamento e prevenção da obesidade e dos fatores de risco associados, como DCV, DRC e inflamação-crônica mediada por adipocinas. Segundo a OMS, o engajamento em atividade física regular é uma das ações mais importantes na redução do sobrepeso e obesidade (WHO, 2015). Da mesma forma, o Colégio Americano de Ciências do Esporte (ACSM) recomendou, segundo posicionamento publicado em 2009, que exercícios físicos sistemáticos devem ser realizados (diferentes durações para diferentes populações) com o intuito de manter a massa corporal e promover um gasto calórico condizente com fatores de proteção (DONNELLY et al., 2009). Nesse tocante, é importante salientar que a inatividade física pode ser considerada um problema de saúde pública. Em 2007, cerca de 5,3 à 5,7 milhões de mortes no mundo por

DCNT poderiam ser, teoricamente, evitadas se os acometidos sedentários estivessem engajados em atividades sistemáticas (KOHL et al., 2012).

Independentemente da modalidade empregada, o exercício físico é fundamental para ganhos terapêuticos de saúde em todas as populações, inclusive para crianças obesas (PAES; MARINS; ANDREAZZI, 2015). Segundo Foureaux, Pinto e Dâmaso (2006) o exercício físico regular pode manter ou reduzir o peso corporal por variados mecanismos, como aumento do gasto energético diário total, aumento da taxa metabólica de repouso, aumento do consumo excessivo de oxigênio após o exercício, aumento de mobilização e oxidação de gordura, dentre outros. Entretanto, o exercício aeróbio é tradicionalmente conhecido por seus efeitos benéficos no combate à obesidade e por isso, ainda é uma modalidade muito associada para esse fim (CHAUDHARY; KANG; SANDHU, 2010). Todavia, ainda há muito o que se definir a respeito.

Estudos que se propõe a comparar efeitos de diferentes tipos de treinamento, com intensidades semelhantes, obtêm resultados parecidos, ambos sendo eficientes no combate ao sobrepeso e obesidade, com eficácias parecidas entre eles (MACÊDO; SILVA, 2009). Atualmente, muito se tem defendido os resultados conquistados em sessões de treinamento que misturam tanto a modalidade aeróbia, quanto a modalidade resistida, por mesclarem os resultados de cada um dos métodos e obterem melhores resultados no combate ao sobrepeso e obesidade (HO et al., 2012; BELAY; REDDY; SYAM, 2013; ROSSI et al., 2015). Outros trabalhos associam os resultados aeróbios como sendo melhores e defendem o uso deste método como a melhor intervenção por aumentarem o gasto energético por ativação da lipólise e diminuir peso corporal e percentual de gordura (CHAUDHARY; KANG; SANDHU, 2010).

Em contrapartida, os ganhos de treinamento resistido, exclusivamente, ainda necessitam de elucidação quanto sua eficácia para diferentes parâmetros. Não obstante, é crescente o interesse nesse treinamento, sobretudo, como estratégia na prevenção do ganho de peso e combate ao sobrepeso e obesidade em adultos e jovens (FOSCHINI et al., 2010).

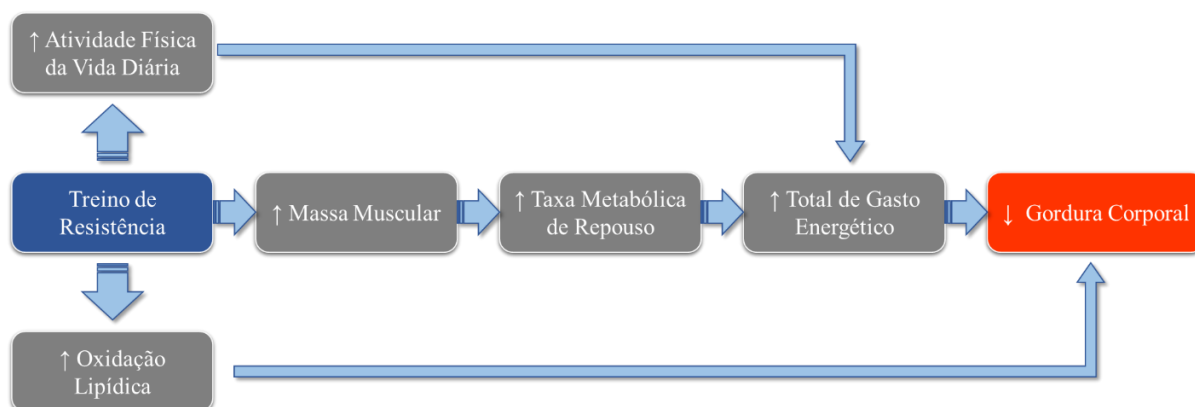
Exercício resistido e seus benefícios terapêuticos

O treinamento resistido, também conhecido como treinamento de pesos ou força (BARAUNA et al., 2007), bem como o aeróbio, pode promover diversos efeitos benéficos à saúde do acometido com sobrepeso ou obesidade. São efeitos desta modalidade de atividade física, controle da pressão arterial, melhoras na resistência à insulina, variáveis associadas à

dislipidemia, síndrome metabólica, prevenção ao câncer, melhorias na aptidão cardiorrespiratória, melhorias na qualidade de vida, preservação e melhoramento de capacidade funcional, melhorias para acometidos por osteopenia, aumento na força muscular, ganhos em resistência, potência e desempenho esportivo, ganho de massa magra (hipertrofia muscular), diminuição da gordura, mudanças na composição corporal, melhoras na função endotelial e efeito antioxidante (BARAUNA et al., 2007; DIAS et al., 2015; DONNELLY et al., 2009; FOSCHINI et al., 2010; GUTTIERRES; MARINS, 2008; KASAPIS; THOMPSON, 2005; LATHAM; LIU, 2010; NEVES; RIBEIRO; MIRA., 2009). Dessa forma, o exercício resistido é indicado para populações jovens, adultos e idosos, além dos acometidos pelas mais diversas doenças como cardíacos, diabéticos e obesos (ADAMS et al., 2006; LATHAM; LIU, 2010).

O treinamento resistido possui papel mais singular na modificação da composição corporal (por exemplo, na diminuição do percentual de gordura abdominal e ganhos de massa muscular), sendo menos crucial para gerar gasto calórico suficiente a fim de modificar a massa corporal (DONNELLY et al., 2009). Em contrapartida, o treinamento de força pode atuar sobre outros meios a fim de aumentar o gasto energético. Segundo Donnelly et al. (2009), o treinamento de força é capaz de aumentar a oxidação de gorduras durante e após o treinamento. As adaptações musculares (hipertrofia) decorrentes deste estímulo levam ao aumento de massa muscular que, por conseguinte, exige maior taxa metabólica basal a fim de manter a nova composição corporal. A taxa metabólica basal aumentada pode então ser decisiva em um maior gasto energético. Por outro prisma, os ganhos de força, coordenação e resistência muscular, obtidos pelas atividades sistemáticas, podem levar à um aumento nas atividades diárias, sendo outro ponto impactante no gasto energético final (Figura 9).

Figura 9 – Modelo conceitual do treinamento de força e seu potencial efeito no gasto energético



Fonte: Adaptado de DONNELLY et al. 2009, p. 465.

Exercício resistido e adipocinas

O exercício físico é capaz de promover benefícios além dos supracitados. Um importante papel da atividade física é sua capacidade de alterar os níveis de marcadores inflamatórios, promovendo redução nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias bem como o aumento das anti-inflamatórias, culminando num melhoramento de perfil inflamatório de baixo-grau, característico do sobrepeso e obesidade (KASAPIS; THOMPSON, 2005).

O exercício intenso induz dano muscular com subsequente inflamação indicada por dor, inchaço e prolongada perda de função muscular. Uma resposta dessa lesão é a expressão aumentada ou suprimida de citocinas (HIROSE et al., 2004). A magnitude das mudanças plasmáticas nas concentrações de citocinas pode variar conforme a intensidade, duração do exercício bem como o músculo em ação, entre outras variantes. Segundo trabalhos já publicados, pode-se dizer que existem evidências que o exercício intenso e prolongado pode, de fato, promover alterações na concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias/anti-inflamatórias (HIROSE et al., 2004).

Em contrapartida, poucos estudos se dedicam a analisar o efeito do exercício resistido, exclusivamente, sobre a expressão de citocinas. Além disso, resultados contraditórios e metodologias diferentes complicam ainda mais a elucidação desses mecanismos. Outro interveniente são os resultados obtidos com exercício mesclado (aeróbio/resistência). Ainda assim, alguns estudos permitem breves conclusões sobre esses mecanismos.

Ahmadizad, Haguigui e Hamedinia (2007) analisaram o efeito do exercício resistido sobre a concentração de adiponectina plasmática e resistência à insulina em comparação com exercícios de *endurance*. Homens saudáveis realizaram exercícios distintos e obtiveram correlação significativamente negativa entre adiponectina plasmática e percentual de gordura corporal, IMC, relação cintura/quadril e resistência à insulina basal. Nesse estudo, os resultados para treinamento resistido foram efetivos na diminuição significativa do índice de resistência à insulina em relação ao grupo controle. O mesmo não foi identificado para adiponectina plasmática. Os autores terminam concluindo que o treinamento resistido, causou uma melhora na RI para homens saudáveis, resultado que não foi acompanhando no aumento nos níveis de adiponectina.

Poucos trabalhos que investigaram as concentrações de adiponectina tiveram resultados conflitantes. Klimcakova et al. (2006) não obtiveram alterações nas concentrações de adiponectina em resposta a três meses de treinamento resistido realizado três vezes por semana, a 60-70% de uma repetição máxima (RM) com 12-15 repetições para cada exercício totalizando 30-45 minutos por sessão. Em outro estudo, Fatouros et al. (2005) investigaram por seis meses o efeito do treinamento de resistência em diferentes intensidades (baixa, moderada e alta) sobre a concentração de adiponectina em idosos, concluindo que houve aumento na concentração dessa adipocina apenas para intensidade alta, o que não foi acompanhando para o exercício em moderada e baixa intensidades. Brooks et al. (2007) obtiveram resultados igualmente positivos para expressão de adiponectina em treinamento de resistência de alta intensidade. Esses resultados permitem concluir que os aumentos nos níveis plasmáticos de adiponectina estão diretamente relacionados com a intensidade em que os exercícios são executados. Os protocolos de Ahmadizad, Haguigui e Hamediniav (2007), bem como de Klimcakova et al. (2006) e o de baixa intensidade de Fatouros et al. (2005) produziram resultados ineficazes. Em contrapartida, protocolos de intensidade moderada e alta foram capazes que aumentar a expressão plasmática de adiponectina. Ainda assim, mais estudos são necessários para elucidar esta questão.

Assim como a adiponectina, a leptina também parece ser passível de modulação quando inserida uma rotina de exercício resistido. Fatouros et al. (2005) verificaram reduções na concentração de leptina plasmática em homens em treinos de baixa, moderada e alta intensidade. Nesse estudo, as reduções nos níveis de leptina estavam associadas com diminuição do IMC e aumento da taxa metabólica de repouso (TMR), ao que passo que o aumento de adiponectina foi associado com a diminuição do IMC. Por fim os autores afirmam que essas adipocinas estão fortemente associadas com o TMR e mudanças antropométricas e podem ter seus níveis plasmáticos modulados pela intensidade do treinamento resistido

imposto. Ara et al. (2006) não encontraram quaisquer alterações nos níveis plasmáticos de leptina em indivíduos praticantes de atividade física resistida por seis semanas, mesmo esta provocando uma redução média de 7% na massa gorda nos mesmos. Vale salientar que o programa de treinamento utilizado foi de curto prazo, o que pode ser importante fator complicador para esses estudos, quando se procura uma comparação entre metodologias.

Uchida et al. (2009) analisaram o efeito agudo do exercício resistido sobre diversos marcadores de interesse, como o IL-1 β e o IL-6. Nesse estudo, 35 homens jovens e fisicamente treinados (mas não envolvidos com exercícios resistidos há pelo menos um ano) realizaram o supino reto, sendo distribuídos em grupos por diferentes intensidades. Nesse caso, não foram identificadas quaisquer alterações nas concentrações das citocinas pré e pós-exercício, nem mesmo entre os diferentes grupos (intensidades). Em discordância, Peake et al. (2006) verificaram aumento nos níveis de IL-6, três horas após a realização de exercícios submáximos em 10 homens saudáveis e destreinados. Em outro estudo, Hirose et al. (2004) analisaram, em 10 homens destreinados, o efeito do exercício resistido sobre vários marcadores. Foi encontrado uma queda de IL-8 e TNF- α pós-exercício, resultado mantido por até um dia pós-atividade para TNF- α . Nesse estudo, não houve alterações para IL-6 nem IL-1 β .

No que tange à leptina, Lau et al. (2010) verificaram melhora na sensibilidade à leptina em adolescentes obesos submetidos ao treinamento resistido de curto prazo (seis semanas), apesar de não terem encontrado alterações nos níveis plasmáticos desta. Em contrapartida, Kanaley et al. (2001) verificaram resultados promissores sobre diabéticos tipo 2. Após uma única sessão de exercício resistido (24 horas após), esses pacientes obtiveram uma redução de até 30% nos níveis de leptina de repouso. Em contrapartida, os autores afirmam não haver efeito crônico do exercício resistido nas concentrações de leptina.

O MCP-1 e o exercício resistido são alvos menos estudados. Ogawa et al. (2010) não verificaram alterações nos níveis de MCP-1 em idosas submetidas ao exercício físico por 12 semanas. Em contrapartida, Trøseid et al. (2003) relataram reduções nos níveis de MCP-1 em grupos treinados em relação aos sedentários. Aqui, as mudanças nesses níveis foram significativamente relacionadas com mudanças na gordura visceral. Um importante interveniente para esse estudo está relacionado com a mescla de exercício resistido com caminhada/corrida em esteira.

O exercício físico é protetor para saúde sob diversos pontos, e está associado à redução do risco para doenças relacionadas com baixo grau de inflamação, como DM2 e DCV em parte, por sua eficácia em suprimir o processo inflamatório (CALLE; FERNANDEZ, 2010; TRØSEID et al., 2003). Dentre as inúmeras melhoras promovidas por esse hábito, a inibição de

citocinas pró-inflamatórias (bem como o estímulo à produção de citocinas anti-inflamatórias) parece ser um dos mecanismos atuantes nesse processo. Entretanto, muito ainda falta elucidar sobre esse assunto. Muitas das incertezas se devem às diferenças metodológicas e à associação entre diferentes estímulos físicos (treinamento de força e aeróbio, por exemplo).

Ainda assim, em um estudo de revisão, Calle e Fernandez (2010) analisaram as respostas na produção de citocinas ao exercício resistido e afirmam que evidências que estabeleçam a relação entre o treinamento resistido e a inflamação ainda são muito limitadas.

Exercício resistido e adipocinas em modelos experimentais

Modelos animais foram recentemente introduzidos em exercícios resistidos, a fim de estudar diferentes relações entre essa prática e outros pontos de interesse, sobretudo por que tais modelos permitem estudos mais aprofundados sobre variados fatores intervenientes. Nesse tocante, Hornberger e Farrar (2004) podem ser considerados um dos precursores, já que implementaram o treinamento resistido em ratos por meio de escadas e sobrepesos atrelados às caudas desses animais. Nesse trabalho, após oito semanas de treinamento, os animais tiveram hipertrofia muscular, mimetizando a prática comum aos humanos e validando este método como útil para estudar os efeitos da adaptação muscular durante o treinamento resistido progressivo. Speretta et al. (2012) demonstraram que ratos induzidos ao treinamento resistido e à obesidade, tiveram um melhor perfil inflamatório (TNF- α diminuída nos treinados), além de outros efeitos benéficos.

Não diferentemente, Panveloski-Costa et al. (2011) também relataram melhoras em ratos submetidos a treinos resistidos. Aqui, os animais tiveram reversão no quadro de resistência à insulina e importante queda na expressão de TNF- α e no tecido adiposo visceral daqueles animais praticantes dessa modalidade. Talebi-Garakani e Safarzade (2012) também demonstraram melhoras em ratos praticantes de atividades resistidas. Nesse caso, animais diabéticos praticantes de exercícios resistidos tiveram reduções em concentrações de TNF- α e IL-6 plasmáticas.

Exercício resistido e rins

Poucos estudos se dedicam a correlacionar os efeitos do exercício resistido sobre os rins. Em sua maior parte, abordam os exercícios aeróbios ou atividades mistas. Dentre a limitada

fonte para esse tema, a maciça parte aborda o efeito benéfico do exercício resistido em pacientes em hemodiálise que possuem, normalmente, menor massa muscular que seus pares saudáveis. Nesse tocante a atividade resistida por repetidas vezes é indicada como valiosa intervenção para os ganhos na qualidade de vida do acometido (CHEEMA et al., 2007; JOHANSEN, 2007; JOHANSEN et al., 2006).

Curiosamente, são raros os estudos que tratam a obesidade como pano de fundo e o exercício como intervenção a fim de prevenir e/ou tratar possíveis patologias renais. Sob o aspecto molecular, as evidências são ainda mais escassas. Moinuddin e Leehey (2008) publicaram uma comparação entre exercício aeróbico e resistido em pacientes com e sem doença renal crônica. Nesse estudo, os autores apontam as vantagens do treino resistido e comentam brevemente os benefícios anti-inflamatórios dessa modalidade de exercício.

Ainda assim, todos os autores afirmam o pouco interesse e a escassa fonte por dados sobre esses pontos. Até a presente data, nenhum artigo analisando diretamente obesidade, treinamento resistido, rins e adipocinas foi encontrado na literatura.

1 JUSTIFICATIVA

A obesidade é sabidamente um problema de saúde pública. Sua prevalência tem aumentado, de forma difusa, em variados povos, condições financeiras, idades, gêneros, dentre outros, o que a caracteriza como uma epidemia moderna, explicada fundamentalmente pelo excesso de ingestão calórica em detrimento de um reduzido gasto energético. Dessa forma, os impactos dessa doença são colossais, visto que está associada à uma série de comorbidades que, por sua vez, também possuem seu papel deletério para a saúde do seu portador e pública.

Dentre as alterações fisiopatológicas presentes na obesidade, a inflamação de baixo grau merece papel de importância. Relaciona-se com a fase precoce de muitas comorbidades associadas a obesidade e apresenta-se como um processo inflamatório de baixo grau determinando pela superexpressão de muitas proteínas e citocinas características desse estado. Essas moléculas podem ser expressas em diversos tecidos, sendo o tecido adiposo abdominal o seu principal sítio e a perpetuação desse estado inflamatório determina alterações fisiopatológicas que ao longo do tempo promovem disfunções e doenças.

Uma das comorbidades associadas à obesidade e pouco estudadas são as complicações renais que podem aparecer precocemente. A doença renal crônica representa um importante problema de saúde pública comprometendo uma fatia importante dos gastos em saúde no mundo. Entre suas principais causas, DCV, hipertensão arterial e o DM2 encontram-se como principais agravos relacionados a sua etiologia. Entretanto, essas doenças são comorbidades intimamente associadas com a obesidade. Existe um contínuo evolutivo na obesidade e muitas vezes, por anos seguidos, o indivíduo portador de obesidade não tem hipertensão ou DM2, entretanto, as alterações fisiopatológicas capazes de provocar disfunção e posteriormente doença em diversos órgãos já estão presentes.

O tratamento para o sobrepeso e obesidade, bem como sua origem, desse ser multifatorial, abordando diferentes estratégias para variadas situações. Nesse tocante, o exercício físico é uma valiosa ferramenta não farmacológica na prevenção e tratamento nas desordens de excesso de peso. Atualmente sabe-se, inclusive, que o sedentarismo é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de doenças.

Sendo assim, usar o exercício físico como meio para tratar a obesidade e, por conseguinte, suas comorbidades é uma medida mais que indicada. No entanto, poucos estudos tratam da relação entre a obesidade, os rins e o exercício físico. Os escassos trabalhos tratam sobre exercícios aeróbios isolados ou mistos, associados aos anaeróbios. As evidências sobre o impacto que um treinamento puramente resistido pode ter sobre os rins em condições de excesso de peso são muito poucas e papel da inflamação nesse contexto ainda nem sequer foi estudado.

Portanto, acredita-se que aprofundar os estudos sobre como a obesidade pode interferir nos rins favorecendo o aparecimento de doenças renais e como o exercício resistido atua como ferramenta na prevenção e controle dessas possíveis alterações precoces nos rins é de suma importância. Entender essas correlações com foco no processo inflamatório de baixo grau pode permitir o desenvolvimento precoce de medidas terapêuticas mais valiosas para a prevenção de doenças renais associadas a obesidade.

2 HIPÓTESES

O presente trabalho tem como hipótese o efeito protetor do exercício resistido isolado para ratos alimentados com dieta hiperlipídica. Espera-se encontrar menor concentração de citocinas inflamatórias nos animais magros e treinados e, para estes mesmos, maior concentração de marcadores anti-inflamatórios. Sendo assim, a hipótese central do presente trabalho é que o exercício resistido isolado seria uma ferramenta eficiente e valiosa para diminuir a inflamação de ratos obesos, protegendo-os dos fatores de risco para doenças renais.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar a relação entre o treinamento resistido isolado e a ingestão de dieta hiperlipídica nos níveis de biomarcadores inflamatórios circulantes e locais e alterações estruturais nos rins.

3.2 Objetivos específicos

Analisar o efeito do treinamento resistido na expressão de citocinas e moléculas locais no tecido renal (irisina, mTOR, Phospho-mTOR, PAI-1, Stat3, Phospho-Stat3) de ratos alimentados com dieta hiperlipídica;

Analisar o efeito do treinamento resistido nas possíveis alterações histológicas locais no tecido renais de ratos alimentados com dieta hiperlipídica;

Analisar o efeito do treinamento resistido nos níveis de biomarcadores inflamatórios circulantes (adiponectina, IL-6, insulina, leptina, MCP-1 e TNF- α) de ratos alimentados com dieta hiperlipídica.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

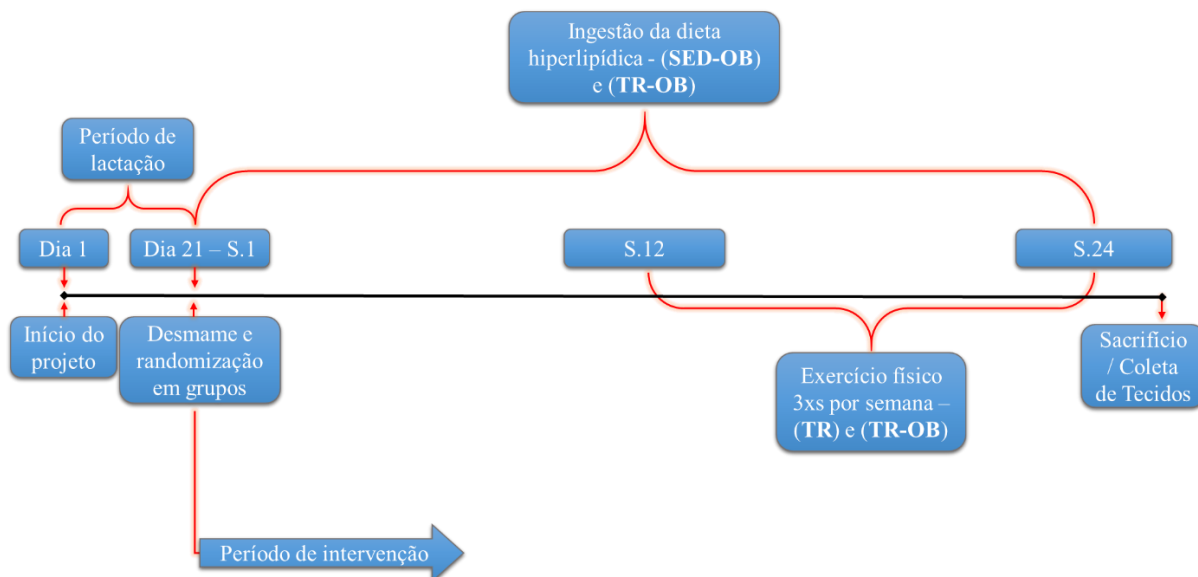
4.1 Aprovação do Comitê de Ética

Os procedimentos aqui descritos estão de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética Para o Cuidado e Uso de Animais Experimentais do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro - RJ, Brasil, parecer nº CEUA/060/2012 (ANEXO II). Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com o guia para cuidados e uso de animais de laboratório (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1998).

4.2 Desenho experimental

A Figura 10 detalha o desenho experimental proposto para o estudo. Os grupos foram divididos em quatro grupos de acordo com a dieta empregada e o tipo de atividade física. A descrição detalhada dos grupos está exposta a seguir. A partir do desmame, o período de intervenção se inicia com duração de 24 semanas. Dois grupos receberam dieta padrão (SED e TR) e outros dois grupos receberam dieta hiperlipídica (SED-OB e TR-OB). Durante as primeiras 12 semanas, a intervenção foi somente o tipo de dieta empregada (padrão ou hiperlipídica). A partir da 12ª semana, os grupos submetidos ao treinamento resistido (TR e TR-OB) iniciaram o treinamento por um período total de 12 semanas. Ao final deste período, todos os animais foram sacrificados.

Figura 10 – Desenho experimental do projeto



Legenda: TR - grupo treinado; SED-OB - grupo sedentário-obeso; TR-OB - grupo treinado-obeso; S. - semana.
 Fonte: O Autor, 2015.

4.3 Animais

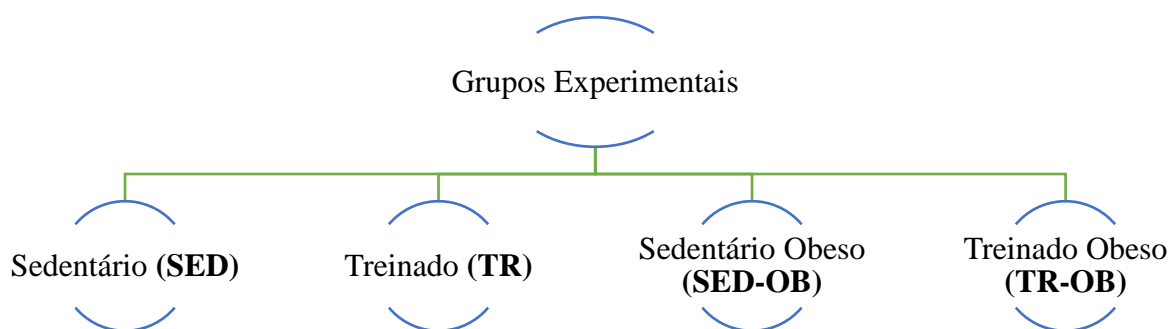
Foram utilizados 35 ratos machos da raça Wistar (*Rattus norvegicus var. albinus*, *Rodentia*, *Mammalia*) com massa corporal de $421,9 \pm 7,29$ g ao início do período experimental. Os animais foram mantidos em caixas coletivas (quatro ou cinco animais por caixa) com temperatura constante de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e ciclo claro/escuro de 12 horas. Os animais receberam ração e água *ad libitum*.

Com o intuito de evitar o efeito ninhada, apenas seis filhotes machos foram mantidos em cada caixa a partir do nascimento até o desmame (21 dias) induzindo assim uma maior lactação (FISHBECK; RASMUSSEN, 1987). Durante o período de lactação (21 dias), as fêmeas receberam ração padrão (Nuvilab CR-1, Quimtia S.A, Nuvilab®, Colombo, PR, Brasil) e água *ad libitum*. Após o 21º dia do nascimento, no desmame, os 35 filhotes foram randomicamente divididos em quatro grupos experimentais (um grupo com 10 animais, um grupo com nove animais e outros dois grupos com oito animais cada).

4.3.1 Grupos Experimentais

Os animais foram divididos nos grupos aqui discriminados: Sedentário (SED), Treinado (TR), Sedentário Obeso (SED-OB) e Treinado Obeso (TR-OB), como evidenciado na Figura 11. Os animais dos grupos experimentais considerados sedentários (SED e SED-OB) foram mantidos em suas caixas durante todo o período experimental e não foram submetidos a qualquer tipo de exercício físico, enquanto os animais dos grupos considerados treinados (TR e TR-OB) realizaram exercícios físicos resistidos isolados por um período de 12 semanas, a partir da 12ª semana.

Figura 11 - Divisão dos grupos experimentais



Fonte: O Autor, 2015.

4.3.1.1 Grupo Sedentário (SED)

Os animais pertencentes ao grupo SED não realizaram qualquer tipo de atividade física e foram alimentados exclusivamente com dieta padrão durante todo o período experimental.

4.3.1.2 Grupo Treinado (TR)

Os animais do grupo TR foram alimentados exclusivamente com dieta padrão e, por 12 semanas consecutivas, realizaram treinamento resistido isolado com cargas progressivas a cada sessão.

4.3.1.3 Grupo Sedentário Obeso (SED-OB)

Os animais pertencentes ao grupo SED-OB não realizarem qualquer tipo de atividade física durante todo o período experimental. Em contrapartida, foram alimentados exclusivamente com dieta hiperlipídica durante todo o período (24 semanas após o desmame).

4.3.1.4 Grupo Treinado Obeso (TR-OB)

Os animais do grupo TR-OB foram alimentados exclusivamente com dieta hiperlipídica (24 semanas após o desmame) e, por 12 semanas consecutivas, realizaram treinamento resistido isolado com cargas progressivas a cada sessão.

4.4 Dietas empregadas no estudo

As rações oferecidas aos animais foram duas distintas: ração padrão e hiperlipídica. A primeira delas é de origem comercial empregada para roedores (Nuvilab CR-1, Quimtia S.A, Nuvilab®, Colombo, PR, Brasil) peletizada e contém 71% de carboidratos, 23% de proteínas, 6% de gorduras e 5% de fibras. A ração hiperlipídica era composta de uma parte da ração comercial padrão descrita anteriormente associada a uma parte de gordura vegetal hidrogenada (Bunge®, Primor, São Paulo, SP, Brasil) e uma parte de leite condensado (Leite Moça®, Nestlé® Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil). Esta ração foi confeccionada uma vez por semana

e armazenada na forma de *pellets* a 4°C de acordo com as recomendações do Instituto Americano de Nutrição (REEVES; NIELSEN; FAHEY, 1993). A confecção desta ração hiperlipídica resultou em uma dieta composta por 55% de carboidratos, 30% de gorduras e 15% de proteínas. A Tabela 1 demonstra as diferenças nos macronutrientes das duas dietas empregadas no estudo. Estas rações foram previamente validadas (LEITE et al., 2009).

Os grupos SED e TR receberam a ração padrão comercial para roedores (Nuvilab CR-1, Quimtia S.A, Nuvilab®, Colombo, PR, Brasil) peletizada, enquanto os grupos SED-OB e TR-OB receberam a ração hiperlipídica por 24 semanas, 12 semanas antes e mais 12 semanas durante o período o treinamento resistido isolado (PINHEIRO, et al., 2007).

Tabela 1 - Composição nutricional das dietas utilizadas durante o período experimental

	Dieta Hiperlipídica	Dieta padrão
Ração Comercial ^a (%)	60	100
Gordura vegetal hidrogenada ^b	25	-
Leite Condensado ^c	15	-
Proteína (%)	15	23
Gordura	30	6
Carboidrato	55	71
Energia (kJ/Kg)	23	17,9
Energia (kcal/g)	5,5	4,28

Legenda: a – Nuvilab CR-1, Quimtia S.A, Nuvilab®, Colombo, PR, Brasil; b – Bunge®, Primor, São Paulo, SP, Brasil; c – Leite Moça®, Nestlé® Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

Fonte: O Autor, 2015.

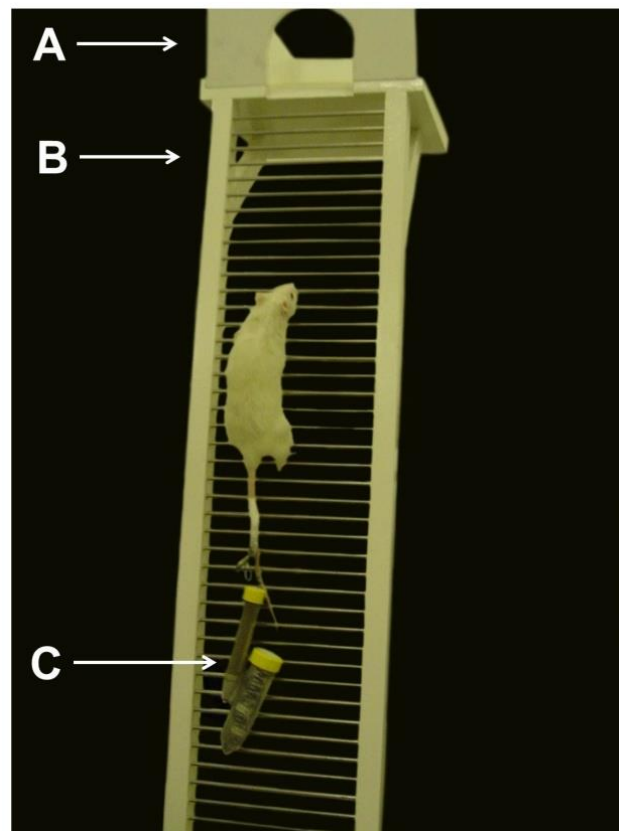
4.5 Protocolo de treinamento de força

4.5.1 Determinação da carga máxima de treinamento

Previamente a qualquer etapa, os animais foram adaptados ao protocolo de treinamento de força que exigia que estes escalassem uma escada vertical (altura de 1,1 x 0,18m, distância entre degraus de 2cm e inclinação de 80°) com pesos atrelados às suas caudas (Figura 12). O tamanho da escada exigiu dos animais de 8 a 12 movimentos por escalada. O aparato de carga

foi preso na porção proximal da cauda com auxílio de uma fita autoadesiva. Com o aparato fixado à cauda os animais foram colocados na parte inferior da escada e familiarizados com a escalada. Caso necessário, um estímulo com pinça ou aperto manual era aplicado na cauda do animal para iniciar o movimento. No topo da escada os ratos alcançavam uma gaiola quadrada (20 x 20 x 20 cm), onde descansavam durante 120 segundos. Este procedimento foi repetido até que os animais conseguissem, voluntariamente, escalar a escada três vezes consecutivas e sem estímulo externo (LEITE et al., 2009).

Figura 12 - Escada de treinamento de força



Legenda: A - local de descanso depois de cada subida (120 segundos de descanso); B - escada utilizada para a realização do treinamento resistido; C - Tubo *falcon* atrelado à cauda do animal (porção proximal) contendo pesos utilizados como carga de treinamento.

Fonte: LEITE et al., 2009.

Após duas sessões de familiarização, foi realizada a determinação da carga de carregamento que se constituiu de 4 a 9 escaladas na escada com cargas mais pesadas progressivamente (Figura 13). A primeira escalada era determinada por 75% do peso corporal do animal. Em seguida, era adicionado um peso de 30g por repetição até a ocorrência de falha

ao escalar. Esta foi definida como a impossibilidade na progressão do animal na subida da escada após três estímulos sucessivos na cauda. A maior carga suportada por toda a escada foi então considerada como a carga máxima de carregamento do animal para aquela sessão de treinamento.

Figura 13 - Protocolo para determinação de carga máxima de carregamento

Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Familiarização Sessão I	X	Familiarização Sessão II	X	Carga Máxima	X	X

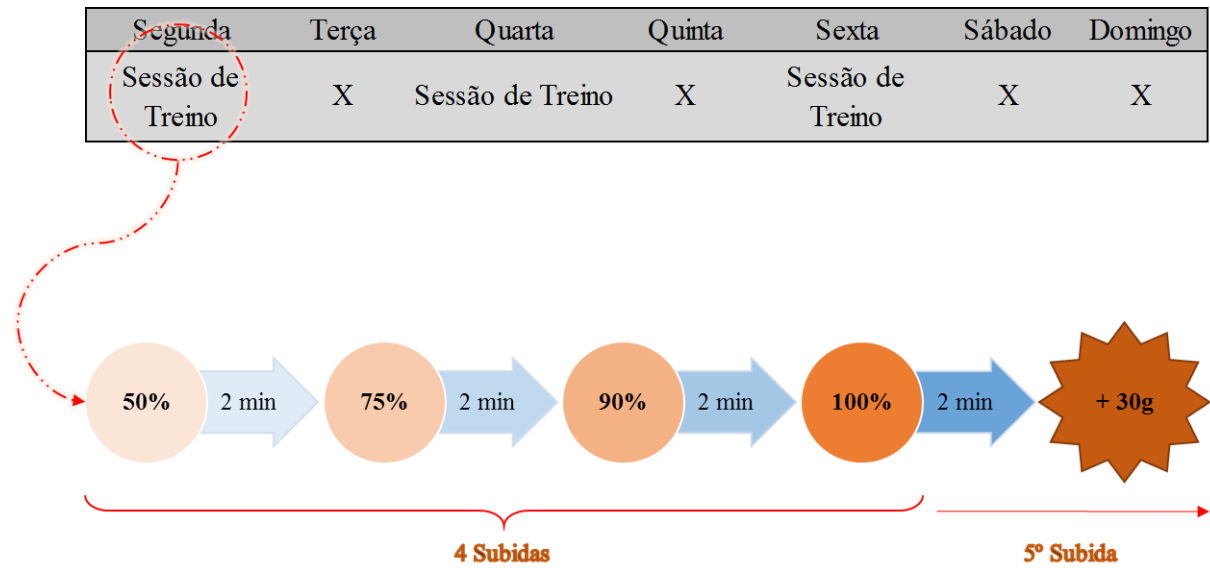
Legenda: X - período de descanso.

Fonte: O Autor, 2015.

4.5.2 Sessão de treinamento

As sessões de treinamento consistiam de quatro escaladas com 50%, 75%, 90% e 100% da carga máxima de carregamento do animal definida na sessão anterior (Figura 14). Terminada as quatro subidas, o animal era estimulado (em um total de 4 a 9 vezes) a aumentar sua carga final por meio de incremento de 30g por escalada, até que uma nova carga de máxima de carregamento fosse estipulada. O intervalo entre escaladas era de 120 segundos. O treinamento era encerrado na falha concêntrica dos animais ao escalar. Todo o protocolo de treinamento de força foi adaptado de Leite et al. (2009), de acordo com as necessidades do presente estudo. Durante 12 semanas consecutivas os animais dos grupos TR e TR-OB foram submetidos ao treinamento descrito acima.

Figura 14 – Protocolo de treinamento resistido



Legenda: X - período de descanso.
 Fonte: O Autor, 2015.

4.6 Coleta de tecidos

Quarenta e oito horas após a última sessão de treinamento, os animais foram sacrificados por decapitação em guilhotina. Os materiais biológicos coletados foram: rins (direito e esquerdo) e sangue troncular. O sangue troncular foi colocado em dois diferentes *vacutainers* ou tubos de coleta (soro e plasma) para posterior centrifugação e separação das fases, enquanto os rins foram separados e congelados em nitrogênio líquido. Todo o material foi, em seguida, estocado a -80°C para análises posteriores.

4.7 Mensuração da massa corporal

A medida da massa corporal foi realizada semanalmente, sempre nas segundas-feiras, por uso de balança eletrônica (Toledo do Brasil©, Indústria de Balanças Ltda., modelo 9094, São Bernardo do Campo, SP, Brasil).

4.8 Mensuração da Ingestão

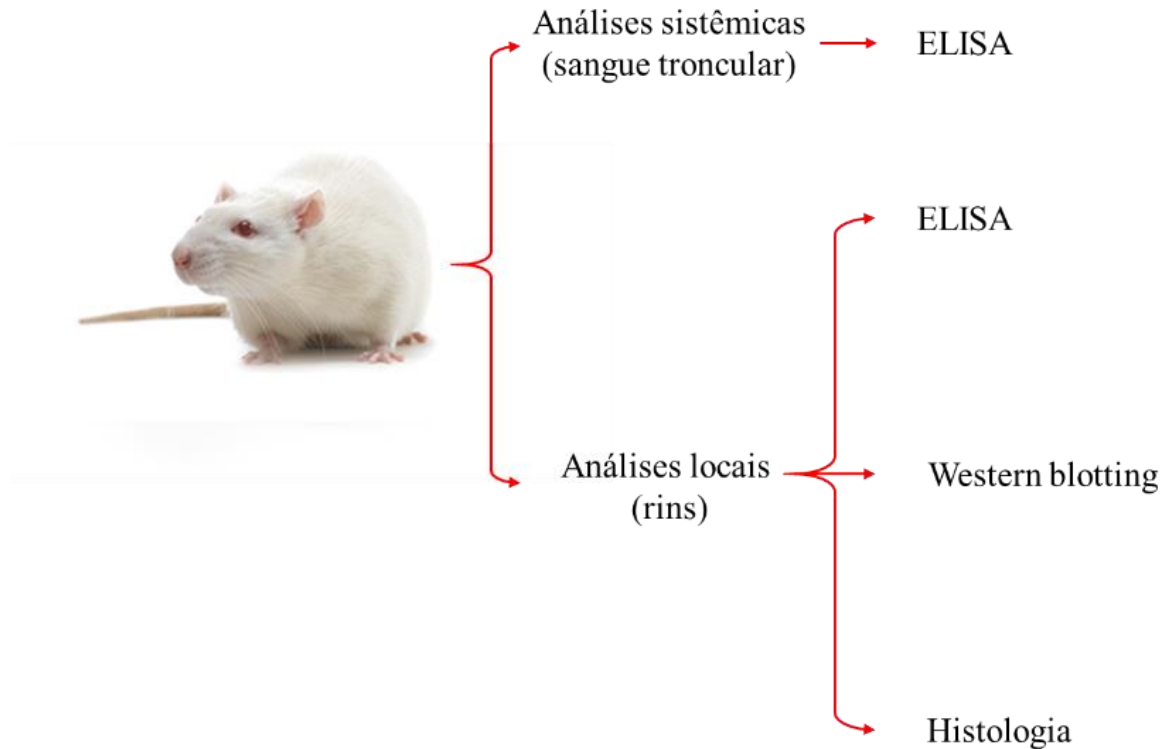
A ingestão foi controlada três vezes por semana (segundas, quartas e sextas-feiras) e foi definida como a quantidade de ração que os animais consumiam, definida como a subtração entre a quantidade total de ração ofertada e a quantidade de ração remanescente nas diferentes caixas. Todas as medidas foram realizadas para cada animal.

4.9 Carga de Treinamento

As cargas de treinamento (50%, 75%, 90% e 100% da carga de carregamento) que os animais realizavam a cada sessão de treinamento, eram registradas a cada sessão. As cargas máximas eram ajustadas à medida que os animais atingiam cargas superiores a 100% na sessão anterior. Ao final de cada sessão de treinamento, a carga de carregamento era analisada. Além disso, foi determinada a força relativa para cada animal a partir da divisão do valor de massa corporal de cada animal por sua respectiva carga de carregamento máxima ao final de cada semana de treinamento.

4.10 Análises

Figura 15 - Análises empregadas no estudo



Fonte: O Autor, 2015.

4.10.1 Análises sistêmicas

4.10.1.1 Análise de biomarcadores inflamatórios

Todas as medidas foram determinadas pelo método de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, R & D Systems, Minneapolis, MN, EUA). Os marcados inflamatórios dosados no sangue troncular foram: adiponectina (Invitrogen™ - Life Technologies, Camarillo, CA, EUA), IL-6 (Invitrogen™ - Life Technologies, Camarillo, CA, EUA), insulina (DRG® International. Inc., Springfield, NJ, EUA), leptina (Invitrogen™ - Life Technologies, Camarillo, CA, EUA), MCP-1 (Invitrogen™ - Life Technologies, Camarillo, CA, EUA) e TNF- α (Novex® - Life Technologies, Camarillo, CA, EUA). Os coeficientes intra-ensaio, inter-ensaio e a sensibilidade dos kits para adiponectina, IL-6, insulina, leptina, MCP-1 e TNF- α

foram, respectivamente, de: 1,76% a 5,46%, 2,60% a 8,10% e 50 pg/ml; 2,8% a 5,8%, 5,7% a 8,8% e < 5 pg/ml; 1,17% a 3,22%, 6,71% a 6,95% e 0,1 ng/ml; 5,1% a 5,7%, 6,4% a 8,0% e < 20 pg/ml; 4,0% a 7,8%, 6,7% a 9,7% e < 8,0 pg/ml; 4,6% a 7,6%, 6,0% a 9,0% e < 2,0 pg/ml. Os testes foram realizados de acordo com os protocolos dos fabricantes. Todos os métodos aqui discriminados, foram previamente validados (LEITE et al., 2009).

4.10.2 Análises locais

4.10.2.1 Análise de marcador inflamatório por ELISA

O marcador inflamatório dosado no rim direito foi: irisina (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, CA, EUA). Os coeficientes intra-ensaio, inter-ensaio e a sensibilidade do kit para irisina é de, respectivamente, 4% a 6%, 8% a 10% e 11ng/ml. Os testes foram realizados de acordo com o protocolo do fabricante.

4.10.2.2 Análises de marcadores inflamatórios por Western Blotting

Os marcadores inflamatórios dosados no rim direito foram: mTOR (Cell Signaling Technology®, Danvers, MA, EUA), Phospho-mTOR (Cell Signaling Technology®, Danvers, MA, EUA), PAI-1 (Cell Signaling Technology®, Danvers, MA, EUA), Stat3 (Cell Signaling Technology®, Danvers, MA, EUA) e Phospho-Stat3 (Cell Signaling Technology®, Danvers, MA, EUA). Os testes foram realizados de acordo com os protocolos dos fabricantes.

4.10.2.3 Análises histológicas

Os tecidos renais esquerdos dos animais foram fixados em blocos com auxílio de parafina para posterior corte e coloração das lâminas. As lâminas foram então coradas com

hematoxilina-eosina (HE) e coloração ácido periódico-Schiff (PAS) para posteriores análises na estrutura e formação do tecido.

As fotografias foram capturadas com auxílio do microscópio Axio Scope.A1 (Carl Zeiss, Göttingen, Alemanha), lente objetiva Zeiss LD Plan-NEOFLUAR 40x / 0,6 Korr (Carl Zeiss, Göttingen, Alemanha) e uso do software AxioVision 40 V 4.7.2.0© (Carl Zeiss Imaging Solutions GmbH).

As análises histológicas foram realizadas pelo software Image-Pro® Plus The Proven Solution™, V 4.0 (Media Cybernetics, Rockville, MD, EUA).

4.11 Análise Estatística

Todas as variáveis do estudo foram submetidas ao teste de normalidade *Shapiro-Wilk* para determinação de sua distribuição gaussiana.

Para análise de carga relativa, com distribuição normal, foi utilizado teste *t* pareado *Student*. Para carga de treinamento, também com distribuição normal, foi utilizado teste *t* pareado *Student* e para as análises entre semana de treinamento, foi feito teste de *Kruskal-Wallis* e pós teste de *Dunns*, para comparação entre grupos nas diferentes semanas de intervenção. As análises de controle de peso, área do corpúsculo, razão tufo /corpúsculo renal e contagem de células glomerulares, apresentaram normalidade, sendo feito análise de variância (ANOVA) *One-way analysis of variance* com pós teste de *Tukey*, para comparação entre grupos. Nas análises de controle de peso por semana, foi realizado teste de *Kruskal-Wallis* com pós teste de *Dunns*. As análises de leptinemia apresentaram normalidade sendo feito ANOVA *One-way* com pós teste de *Tukey*. Para TNF- α , não normal, foi feito teste de *Mann-Whitney*.

Todas as demais variáveis não apresentaram normalidade em todos os grupos e foram analisadas por meio de análise de ANOVA *One-way*, teste de *Kruskal-Wallis* e pós teste de *Dunns* para comparação entre grupos.

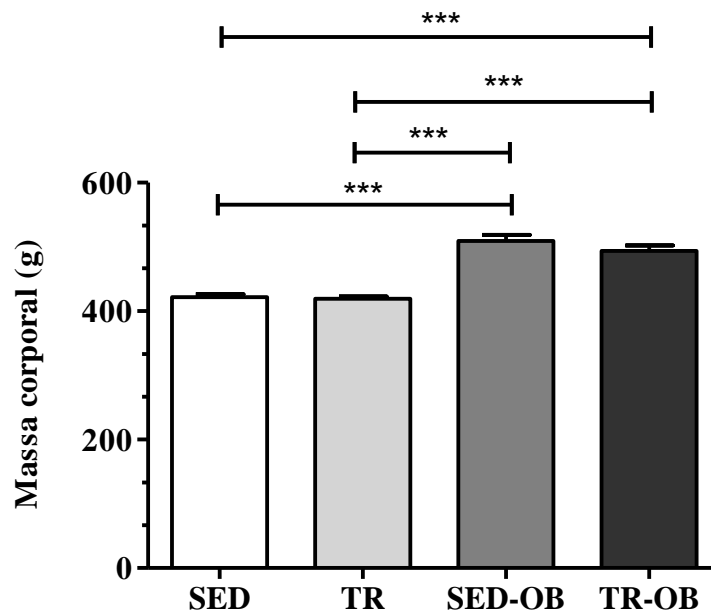
Todos os dados foram apresentados como média \pm erro padrão da média ou mediana (1° e 3° quartis). Para a análise estatística e a confecção de todas as figuras, utilizou-se o programa GraphPad Prism®, versão 5.00 (San Diego, CA, EUA). O nível de significância adotado foi de 5% (valor de $P \leq 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 Massa corporal

Os resultados de massa corporal dos animais demonstraram que, ao final do estudo, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos SED e SED-OB ($421,8 \pm 4,392$ vs. $509,1 \pm 9,507$; $P < 0,001$), SED e TR-OB ($421,8 \pm 4,392$ vs. $493,8 \pm 8,701$; $P < 0,001$), SED-OB e TR ($509,1 \pm 9,507$ vs. $419,1 \pm 3,575$; $P < 0,001$) e entre TR e TR-OB ($419,1 \pm 3,575$ vs. $493,8 \pm 8,701$; $P < 0,001$), conforme evidenciado na Figura 16. A evolução da massa corporal durante o período experimental é evidenciada na Tabela 2 e Figura 17.

Figura 16 - Massa corporal dos animais



Nota: Os valores estão apresentados por média \pm erro padrão da média dos grupos para as diferentes semanas de treinamento.

Legenda: SED - grupo sedentário (n=10); TR - grupo treinado (n=9); SED-OB - grupo sedentário obeso (n=8); TR-OB - grupo treinado obeso (n=8); *** $P < 0,001$.

Fonte: O Autor, 2015.

Tabela 2 - Massa corporal dos animais durante o período experimental

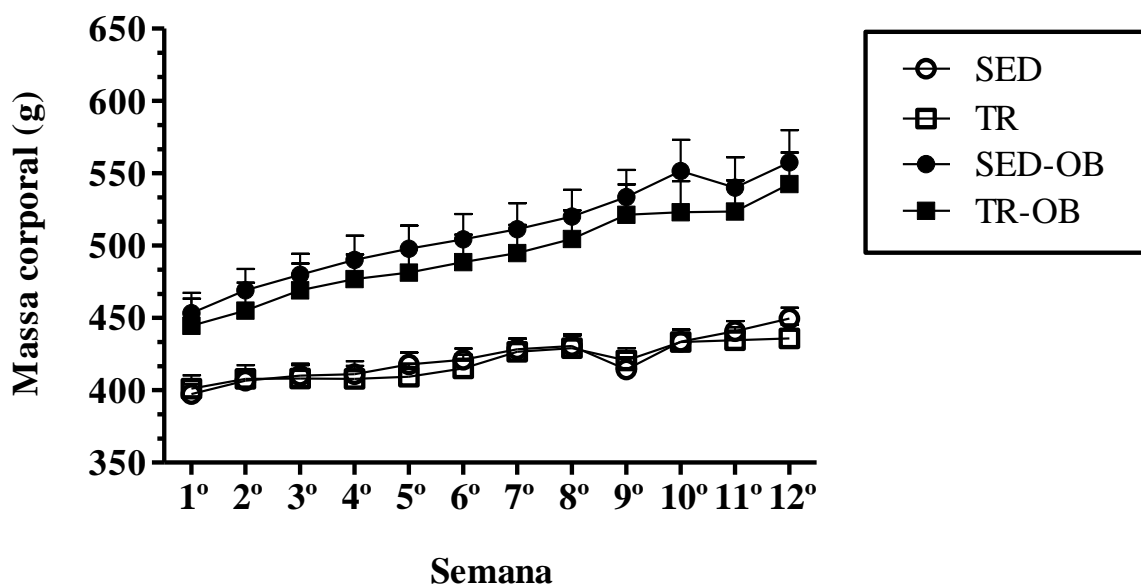
	SED (g)	TR (g)	SED-OB (g)	TR-OB (g)
Semana 1	397,4 ± 7,04	401,2 ± 9,23	453,4 ± 13,95	444,5 ± 18,85
Semana 6	421,1 ± 7,89	415,0 ± 9,56	504,4 ± 17,50	488,6 ± 19,10
Semana 12	449,5 ± 7,70	435,9 ± 9,38	557,6 ± 22,19	542,5 ± 21,95

Nota: Os valores estão apresentados por média ± erro padrão da média.

Legenda: SED - grupo sedentário (n=10); TR - grupo treinado (n=9); SED-OB - grupo sedentário obeso (n=8);
TR-OB - grupo treinado obeso (n=8).

Fonte: O Autor, 2015.

Figura 17 – Evolução de massa corporal por semana durante o período experimental



Nota: Os valores estão apresentados por média ± erro padrão da média dos grupos para as diferentes semanas de treinamento.

Legenda: SED - grupo sedentário (n=10); TR - grupo treinado (n=9); SED-OB - grupo sedentário obeso (n=8);
TR-OB - grupo treinado obeso (n=8).

Fonte: O Autor, 2015.

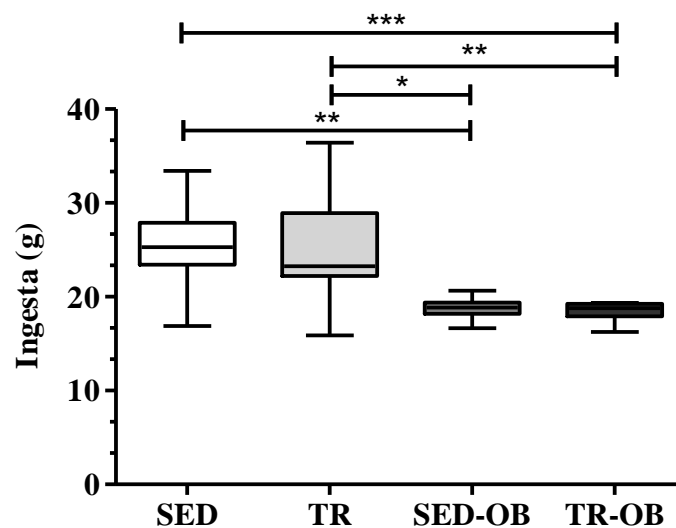
5.2 Ingestão

A análise de ingestão foi realizada durante todo o período experimental. Observou-se um consumo alimentar maior no grupo SED em comparação ao SED-OB (25,28 [23,41 - 27,88]

vs. 18,85 [18,19 - 19,38]; $P<0,01$) e ao grupo TR-OB (25,28 [23,41 - 27,88] vs. 18,79 [17,91 - 19,25]; $P<0,001$). Foi possível também observar que o grupo SED-OB consumiu menos ração que o grupo TR (18,85 [18,19 - 19,38] vs. 23,26 [22,23 - 28,91]; $P<0,05$). Além disso, o grupo TR teve um maior consumo que o TR-OB (23,26 [22,23 - 28,91] vs. 18,79 [17,91 - 19,25]; $P<0,01$).

Não foram observadas diferenças significativas no consumo alimentar entre os grupos SED e TR, assim como entre os grupos SED-OB e TR-OB, como evidenciado na Figura 18.

Figura 18 – Controle de ingesta



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

Legenda: SED - grupo sedentário (n=10); TR - grupo treinado (n=9); SED-OB - grupo sedentário obeso (n=8);

TR-OB - grupo treinado obeso (n=8); * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$.

Fonte: O Autor, 2015.

5.3 Carga de treinamento

As análises de carga de carregamento feita pelos grupos treinados demonstraram diferença estatisticamente significativa entre o grupo TR na semana 1 quando comparada as semanas 6 ($417,4 \pm 8,899$ vs. $667,4 \pm 26,78$; $P<0,05$) e 12 ($417,4 \pm 8,899$ vs. $750,8 \pm 30,21$; $P<0,001$).

O grupo TR-OB não apresentou diferença na semana 1 quando comparada a semana 6, mas observou-se diferença entre as semanas 1 e 12 ($164,5 \pm 19,19$ vs. $620,1 \pm 34,03$; $P<0,01$).

Para a semana 1 não houve diferença entre os grupos TR e TR-OB. O mesmo pôde ser visto para as semanas 6 e 12 (Tabela 3).

Tabela 3 - Carga de treinamento dos animais durante o período experimental

	TR (g)	TR-OB (g)
Semana 1	417,4 ± 8,89	164,5 ± 19,19
Semana 6	667,4 ± 26,78	496,4 ± 18,2
Semana 12	750,8 ± 30,21	620,1 ± 34,03

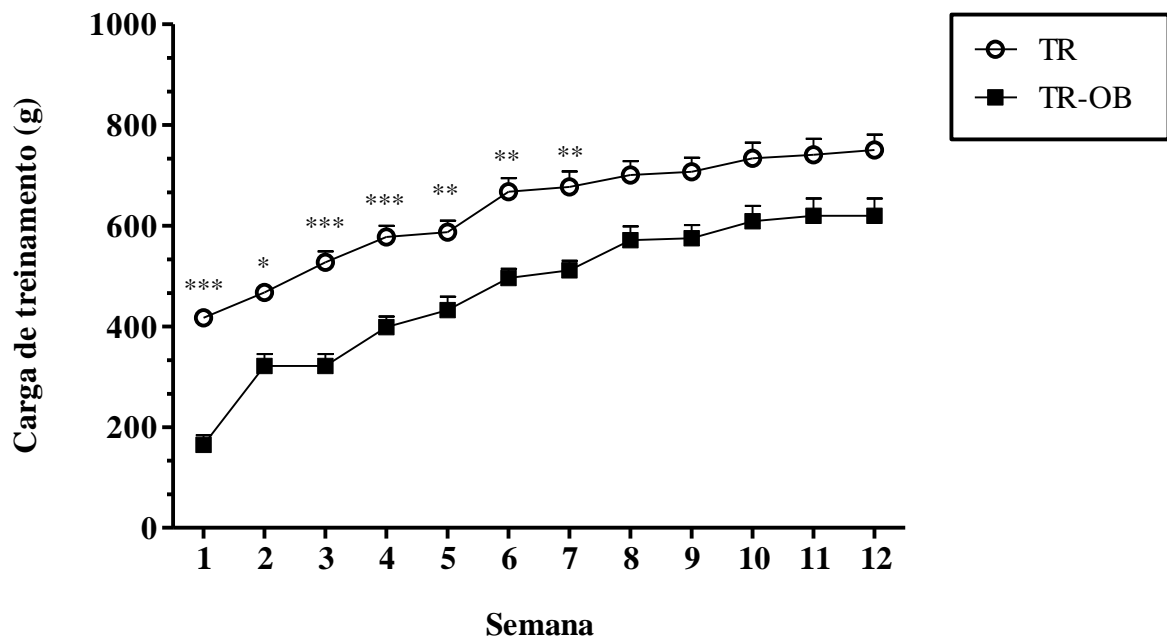
Nota: Os valores estão apresentados por média ± erro padrão da média.

Legenda: TR - grupo treinado (n=9); TR-OB - grupo treinado obeso (n=8).

Fonte: O Autor, 2015.

Após 12 semanas de intervenção, os resultados para carga de treinamento apresentaram diferença estatisticamente significativa. O grupo TR apresentou uma carga de treinamento maior quando comparado ao grupo TR-OB ($629,7 \pm 32,46$ vs. $470,2 \pm 41,92$; $P < 0,001$), conforme evidenciado na Figura 19.

Figura 19 – Evolução da carga de treinamento por semana



Nota: Os valores estão apresentados por média ± erro padrão da média.

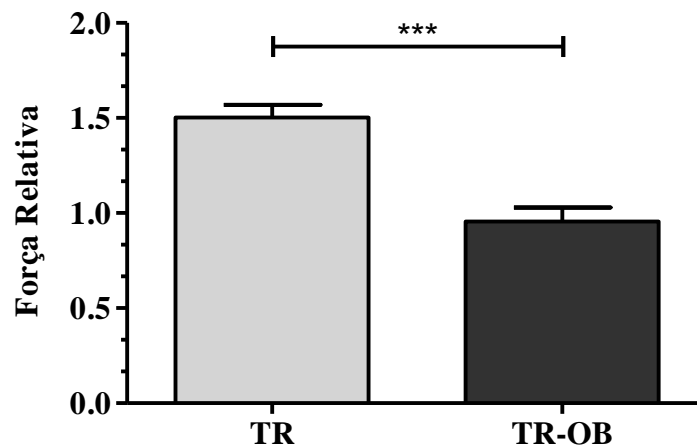
Legenda: TR - grupo treinado (n=9); TR-OB - grupo treinado obeso (n=8); * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Fonte: O Autor, 2015.

5.4 Força relativa

A força relativa foi calculada com base em todas as semanas de treinamento dos animais. Após as 12 semanas de intervenção, o grupo TR apresentou força relativa significativamente superior quando comparado ao grupo TR-OB ($1,502 \pm 0,06701$ vs. $0,9563 \pm 0,07313$; $P < 0,001$), conforme evidenciado na Figura 20.

Figura 20 – Força relativa



Nota: Os valores estão apresentados por média \pm erro padrão da média.

Legenda: TR - grupo treinado (n=9); TR-OB - grupo treinado obeso (n=8); *** $P < 0,001$.

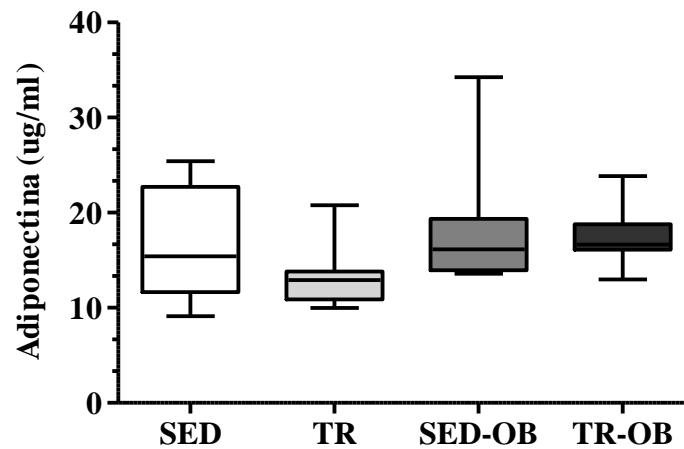
Fonte: O Autor, 2015.

5.5 Análises sistêmicas

5.5.1 Adiponectina

Os resultados para níveis circulantes de adiponectina não revelaram quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, conforme evidenciado pela Figura 21.

Figura 21 – Níveis circulantes de adiponectina



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

Legenda: SED - grupo sedentário (n=10); TR - grupo treinado (n=9); SED-OB - sedentário obeso (n=8); TR-OB - grupo treinado obeso (n=7).

Fonte: O Autor, 2015.

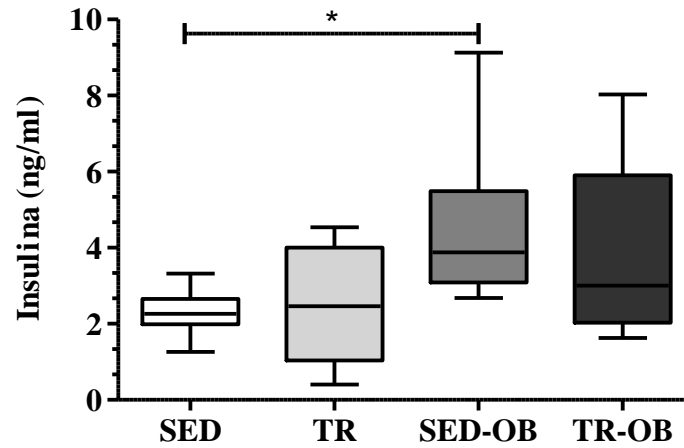
5.5.2 Interleucina-6

Apesar de utilizarmos um ensaio para dosagens de IL-6 de alta sensibilidade, os resultados demonstraram níveis circulantes de IL-6 indetectáveis em todos os animais de todos os grupos.

5.5.3 Insulina

A insulinemia foi maior no grupo SED-OB em comparação ao grupo SED (3,882 [3,086 - 5,487] vs. 2,265 [1,987 - 2,657]; $P < 0,05$). Tal diferença não foi observada entre os outros grupos. Entretanto sob o aspecto biológico, é possível observar que a insulinemia parece reduzir com o treinamento para o grupo TR-OB em relação ao SED-OB, conforme evidenciado pelo Figura 22.

Figura 22 - Níveis circulantes de insulina



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

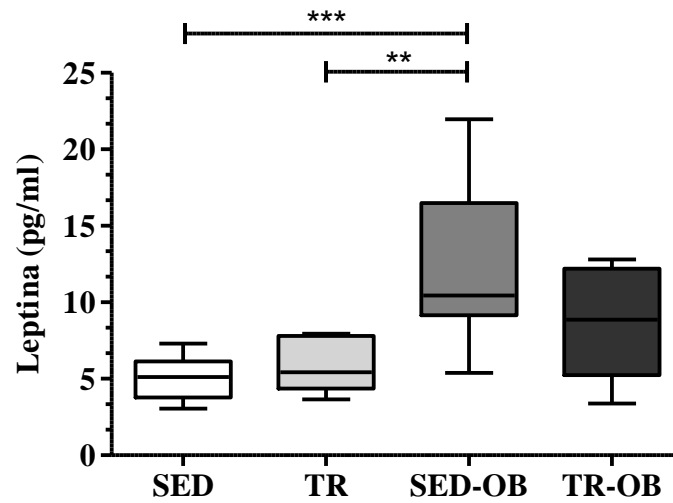
Legenda: SED - grupo sedentário (n=9); TR - grupo treinado (n=9); SED-OB - sedentário obeso (n=8); TR-OB - grupo treinado obeso (n=8); *P<0,05.

Fonte: O Autor, 2015.

5.5.4 Leptina

A leptinemia foi maior no grupo SED-OB em comparação ao grupo SED ($12,31 \pm 1,877$ vs. $5,080 \pm 0,428$; $P < 0,001$) e ao grupo TR ($12,31 \pm 1,877$ vs. $5,935 \pm 0,579$; $P < 0,01$). Sob o aspecto biológico, nota-se uma aparente redução dos níveis circulantes de leptina no grupo TR-OB em relação ao SED-OB, conforme evidenciado no Figura 23.

Figura 23 - Níveis circulantes de leptina



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

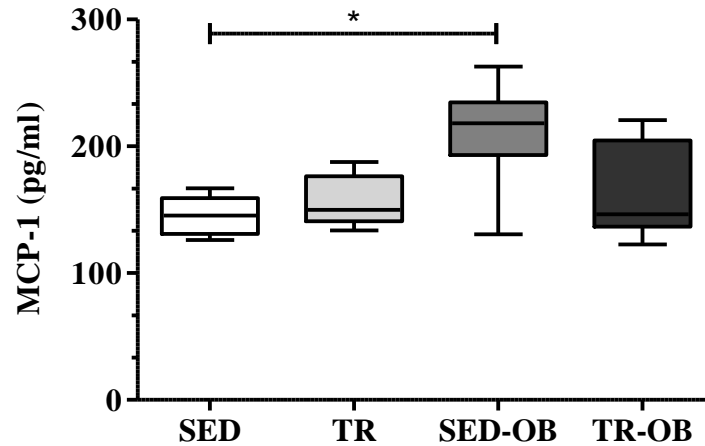
Legenda: SED - grupo sedentário (n=10); TR - grupo treinado (n=9); SED-OB - sedentário obeso (n=8); TR-OB - grupo treinado obeso (n=8); **P<0,01; ***P<0,001.

Fonte: O Autor, 2015.

5.5.5. MCP-1

Quanto ao MCP-1, o grupo SED-OB apresentou maiores níveis deste biomarcador quando comparado ao SED (218,2 [193,0 - 234,5] vs. 145,4 [131,0 - 159,2]; P<0,05). Sob aspecto biológico, apesar da ausência de diferença estatística, notamos que o treinamento do grupo obeso resultou em normalização dos níveis circulantes de MCP-1, conforme observado no Figura 24.

Figura 24 - Níveis circulantes de MCP-1



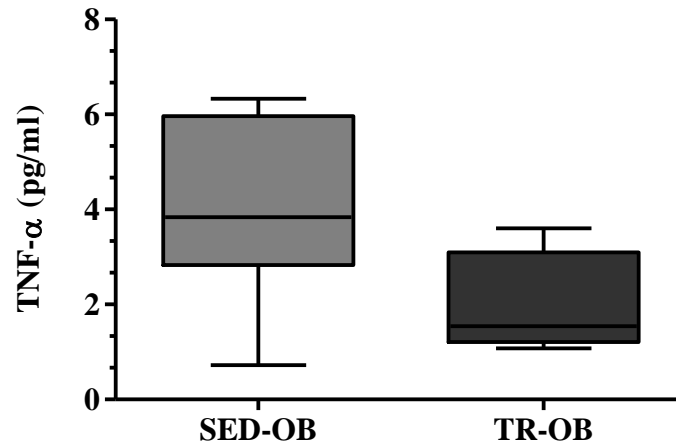
Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

Legenda: SED - grupo sedentário (n=10); TR - grupo treinado (n=9); SED-OB - sedentário obeso (n=8); TR-OB - grupo treinado obeso (n=8); *P<0,05.

Fonte: O Autor, 2015.

5.5.6. TNF- α

Para esta análise, apesar do uso de um ensaio ultrasensível (< 2,0 pg/ml), nos animais dos grupos SED e TR não foi possível a detecção de níveis circulantes de TNF- α . Em contrapartida, os níveis deste biomarcador foram detectadas em amostras plasmáticas dos animais dos grupos SED-OB e TR-OB. Apesar de não observarmos diferenças entre os grupos, sob aspecto biológico verificamos novamente uma aparente redução dos níveis de TNF- α circulantes nos animais obesos treinados em comparação aos sedentários obesos (Figura 25).

Figura 25 - Níveis circulantes de TNF- α 

Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

Legenda: SED-OB - sedentário obeso (n=7); TR-OB - grupo treinado obeso (n=5).

Fonte: O Autor, 2015.

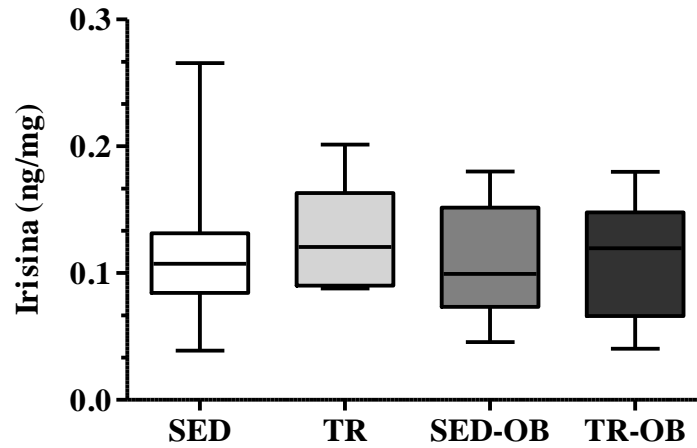
5.6. Análises teciduais

5.6.1. Biomarcadores inflamatórios

5.6.1.1. Irisina

Os resultados para concentração de irisina no tecido renal dos animais não revelaram quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes grupos como pode ser visto na Figura 26.

Figura 26 - Níveis renais de irisina



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

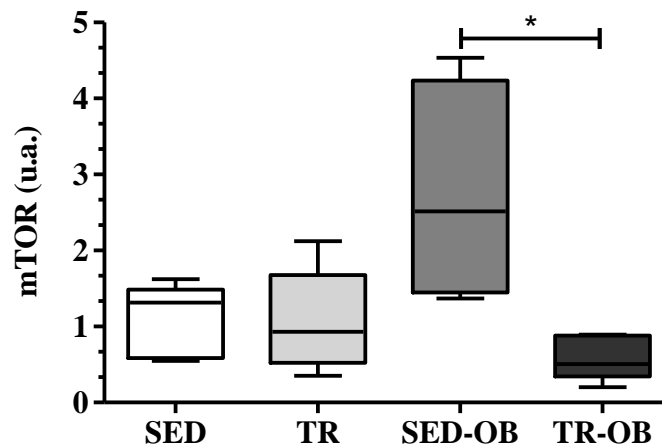
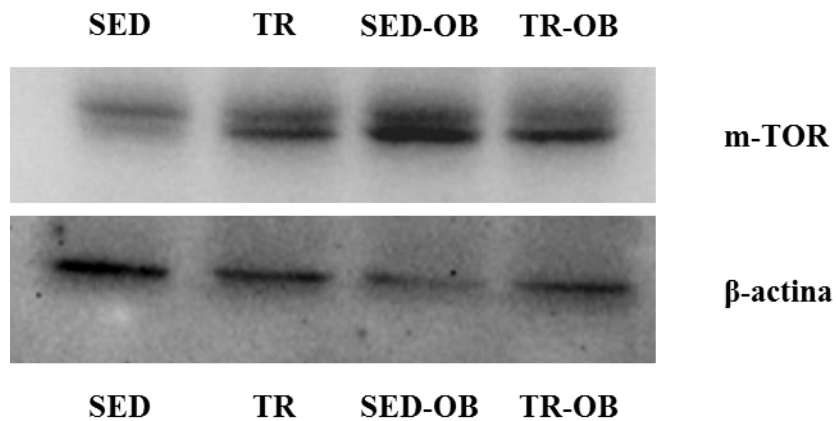
Legenda: SED - grupo sedentário (n=7); TR - grupo treinado (n=6); SED-OB - sedentário obeso (n=8); TR-OB - grupo treinado obeso (n=7).

Fonte: O Autor, 2015.

5.6.1.2. mTOR

Observamos que a concentração da mTOR foi maior no grupo SED-OB em comparação ao TR-OB (2,514 [1,449 - 4,236] vs. 0,5051 [0,3456 - 0,8821]; $P < 0,05$). O grupo SED-OB apresentou, inclusive, níveis biologicamente maiores de mTOR renal quando comparado aos demais grupos experimentais como evidenciado na Figura 27, apesar de não terem sido encontradas mais diferenças significativas em relação aos demais grupos.

Figura 27 - Níveis renais de mTOR



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

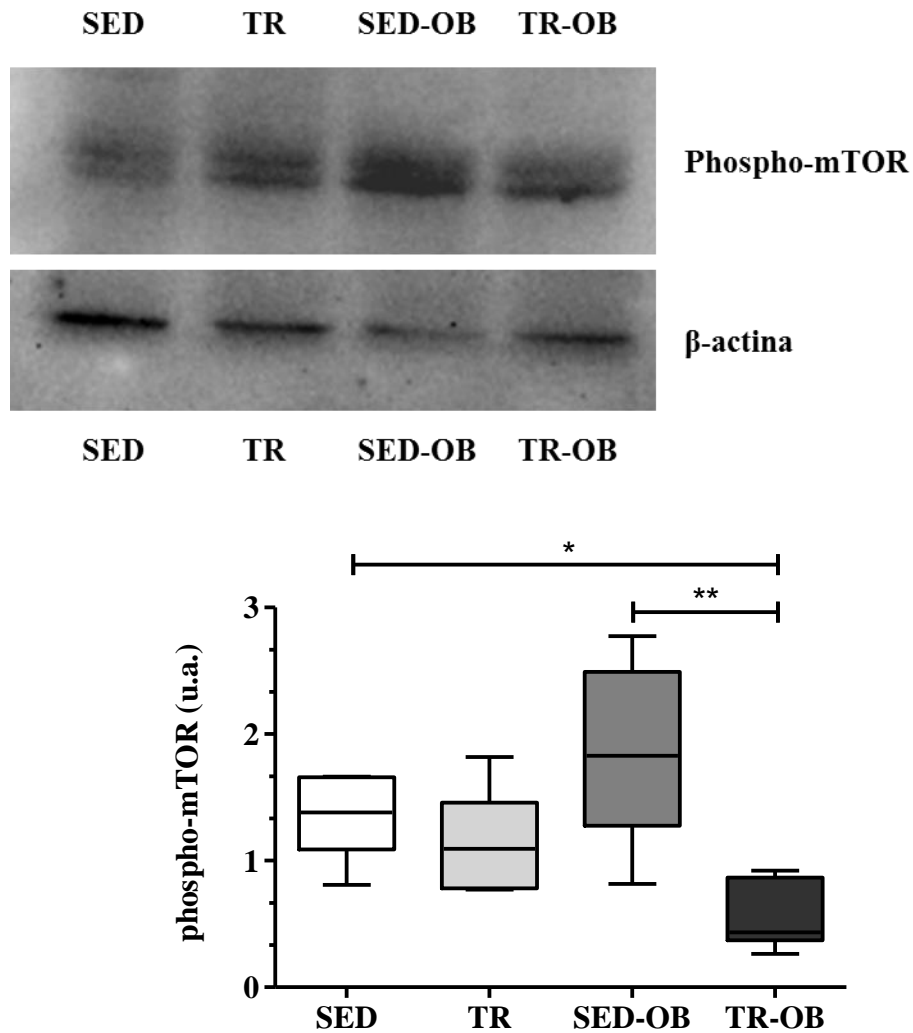
Legenda: SED - grupo sedentário (n=5); TR - grupo treinado (n=5); SED-OB - sedentário obeso (n=4); TR-OB - grupo treinado obeso (n=5); *P<0,05.

Fonte: O Autor, 2015.

5.6.1.3. Phospho-mTOR

Assim como na análise da concentração da m-TOR, a atividade da Phospho-mTOR foi maior no grupo SED-OB em relação ao TR-OB (1,829 [1,276 - 2,492] vs. 0,4337 [0,3721 - 0,8673]; P<0,01). Observamos também que a atividade da Phospho-mTOR era maior no grupo SED que no grupo TR-OB (1,380 [1,088 - 1,658] vs. 0,4337 [0,3721 - 0,8673]; P<0,05). De forma semelhante à análise anterior, o grupo SED-OB apresentou aparentemente níveis biologicamente maiores de phospho-mTOR quando comparado a todos os demais grupos experimentais, como evidenciado pela Figura 28.

Figura 28 - Níveis renais de phospho-mTOR



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

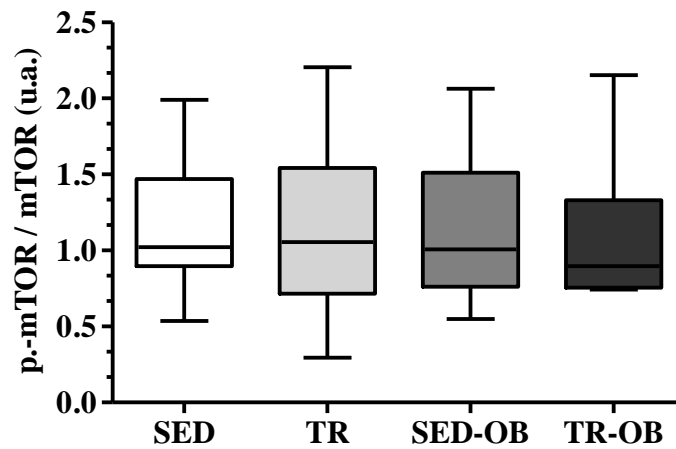
Legenda: SED - grupo sedentário (n=7); TR - grupo treinado (n=7); SED-OB - sedentário obeso (n=7); TR-OB - grupo treinado obeso (n=7); *P<0,05; **P<0,01.

Fonte: O Autor, 2015.

5.6.1.4. Phospho-mTOR / mTOR

Não houve quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais na razão analisada (phospho-mTOR / mTOR) conforme evidenciado na Figura 29.

Figura 29 - Razão dos níveis renais de phospho-mTOR e mTOR



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

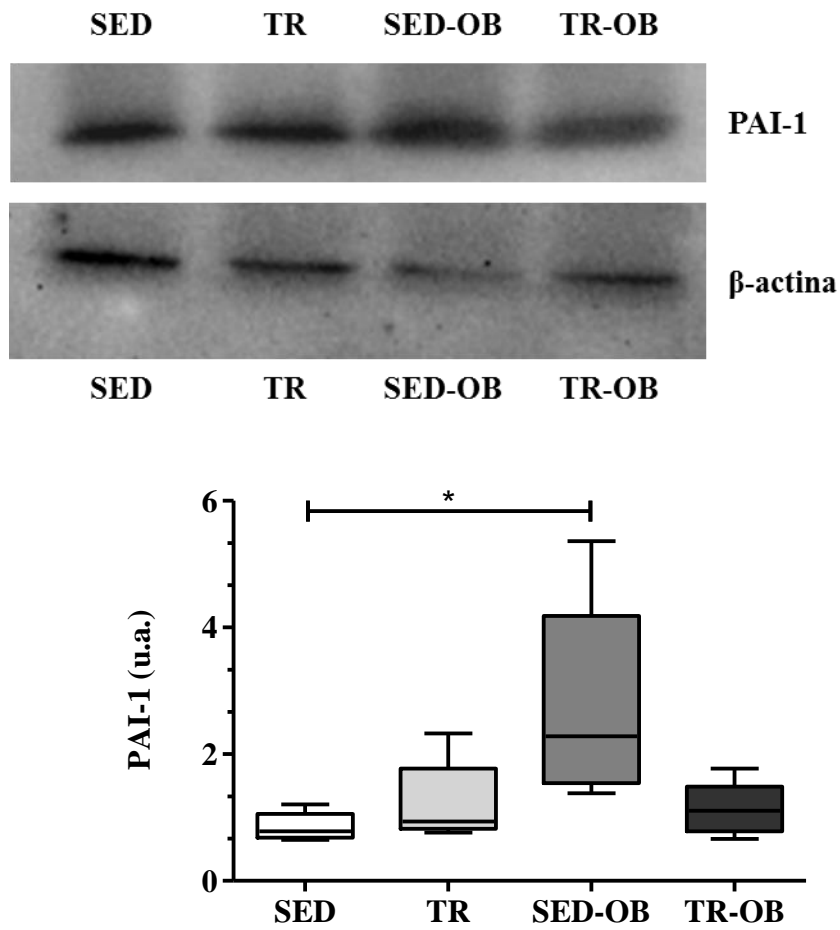
Legenda: SED - grupo sedentário (n=6); SED-OB - sedentário obeso (n=6); TR - grupo treinado (n=6); TR-OB - grupo treinado obeso (n=6).

Fonte: O Autor, 2015.

5.6.1.5. PAI-1

Estatisticamente, foi encontrada diferença significativa entre os grupos SED e SED-OB, que apresentou maiores concentrações renais dessa molécula (2,280 [1,540 - 4,181] vs. 0,7831 [0,6850 - 1,058]; vs. $P < 0,05$), conforme visto na Figura 30.

Figura 30 - Níveis renais de PAI-1



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

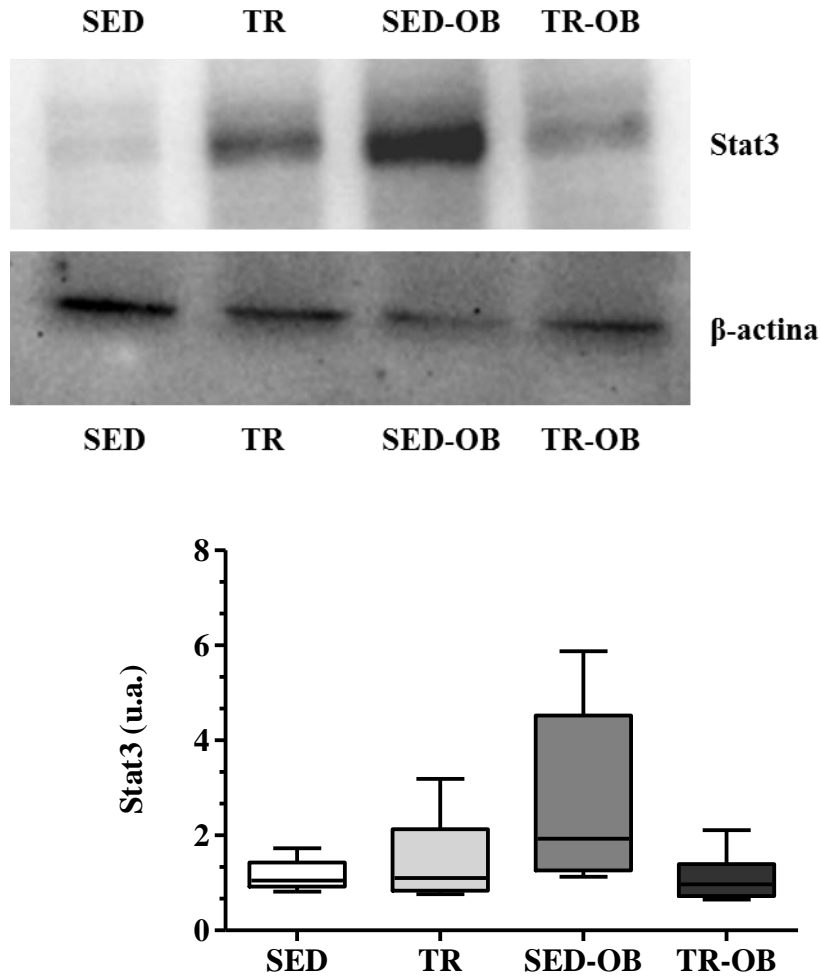
Legenda: SED - grupo sedentário (n=5); TR - grupo treinado (n=6); SED-OB - sedentário obeso (n=5); TR-OB - grupo treinado obeso (n=5); *P<0,05.

Fonte: O Autor, 2015.

5.6.1.6. Stat3

Não houve qualquer diferença estatística entre os grupos em relação aos níveis de Stat3, entretanto é possível notar que aparentemente o grupo SED-OB tem níveis biologicamente maiores deste marcador, conforme evidenciado na Figura 31.

Figura 31 - Níveis renais de Stat3



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

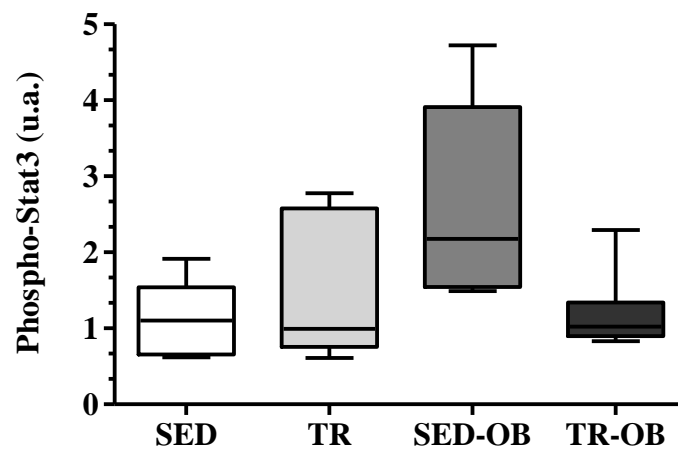
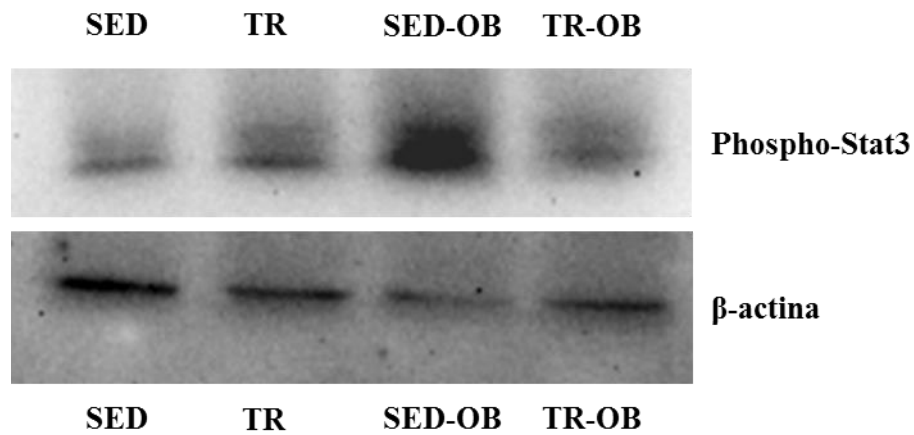
Legenda: SED - grupo sedentário (n=6); TR - grupo treinado (n=6); SED-OB - sedentário obeso (n=7); TR-OB - grupo treinado obeso (n=7).

Fonte: O Autor, 2015.

5.6.1.7. Phospho-Stat3

Assim como na análise de Stat3, o grupo SED-OB apresentou nitidamente níveis biologicamente maiores de phospho-Stat3 quando comparado a todos os demais grupos experimentais. Em contrapartida, não foram identificadas quaisquer diferenças estatisticamente significantes para esta análise (Figura 32).

Figura 32 - Níveis renais de phospho-Stat3



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

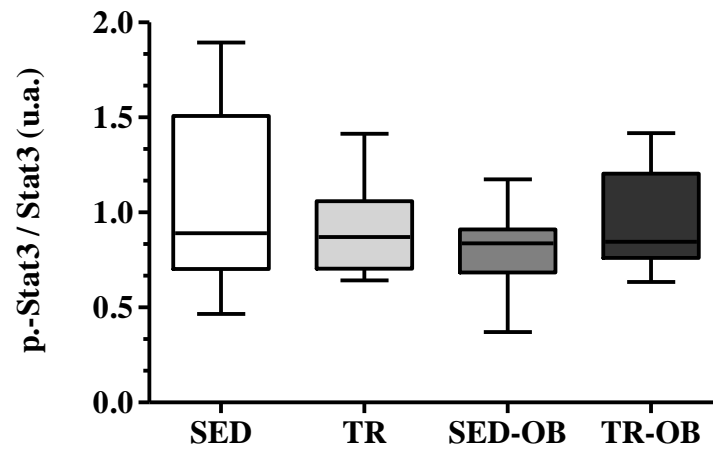
Legenda: SED - grupo sedentário (n=6); TR - grupo treinado (n=6); SED-OB - sedentário obeso (n=5); TR-OB - grupo treinado obeso (n=7).

Fonte: O Autor, 2015.

5.6.1.8. Phospho-Stat3 / Stat3

Não houve quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais na razão analisada (phospho-Stat3 / Stat3), conforme evidenciado na Figura 33.

Figura 33 - Razão dos níveis renais de phospho-Stat3 e Stat3



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

Legenda: SED - grupo sedentário (n=7); TR - grupo treinado (n=7); SED-OB - sedentário obeso (n=7); TR-OB - grupo treinado obeso (n=6).

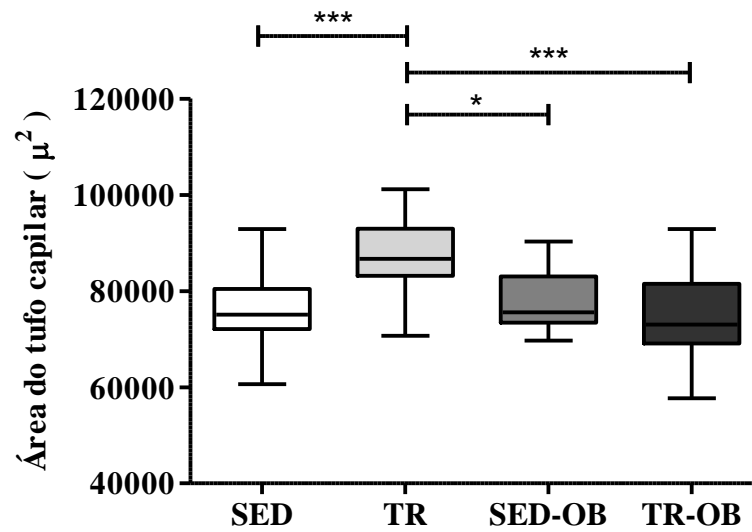
Fonte: O Autor, 2015.

5.6.2. Análise histológica

5.6.2.1. Área do tufo capilar

O grupo TR demonstrou uma área do tufo capilar nos glomérulos aumentada com diferença estatisticamente significativa quando comparada aos grupos SED (86730 [83153 - 92951] vs. 75122 [72095 - 80423]; $P < 0,001$), ao SED-OB (86730 [83153 - 92951] vs. 75552 [73446 - 83008]; $P < 0,05$) e ao TR-OB (86730 [83153 - 92951] vs. 73005 [69078 - 81494]; $P < 0,001$) conforme visto na Figura 34.

Figura 34 - Área do tufo capilar



Nota: Os valores estão apresentados por medianas, intervalos interquartis, mínimo e máximo.

Legenda: SED - grupo sedentário (n=4); TR - grupo treinado (n=7); SED-OB - grupo sedentário obeso (n=6);

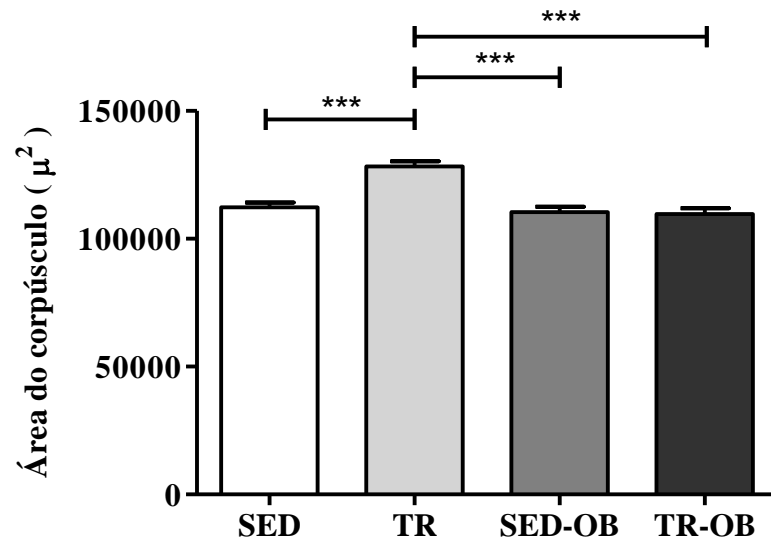
TR-OB - grupo treinado obeso (n=4); *P<0,05; ***P<0,001.

Fonte: O Autor, 2015.

5.6.2.2. Área do corpúsculo renal

O grupo TR demonstrou uma área do corpúsculo renal aumentada com diferença estatisticamente significativa quando comparada aos grupos SED (128310 ± 1967 vs. 112313 ± 1849 ; $P<0,001$), SED-OB (128310 ± 1967 vs. 110376 ± 2204 ; $P<0,001$) e TR-OB (128310 ± 1967 vs. 109641 ± 2310 ; $P<0,001$), conforme evidenciado pela Figura 35.

Figura 35 - Área do corpúsculo renal



Nota: Os valores estão apresentados por média \pm erro padrão da média.

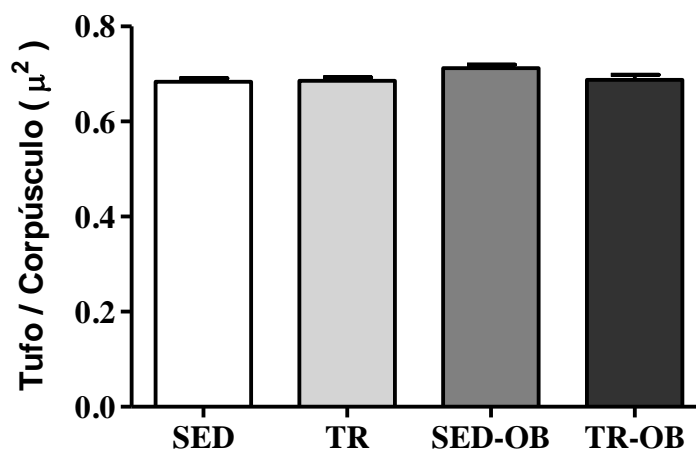
Legenda: SED - grupo sedentário (n=4); TR - grupo treinado (n=7); SED-OB - grupo sedentário obeso (n=6);
TR-OB - grupo treinado obeso (n=4); ***P<0,001.

Fonte: O Autor, 2015.

5.6.2.3. Razão área do tufo / área do corpúsculo renal

Para esta análise, não foram encontradas quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos analisados como evidenciado pela Figura 36.

Figura 36 - Razão entre a área do tufo / área do corpúsculo renal



Nota: Os valores estão apresentados por média \pm erro padrão da média.

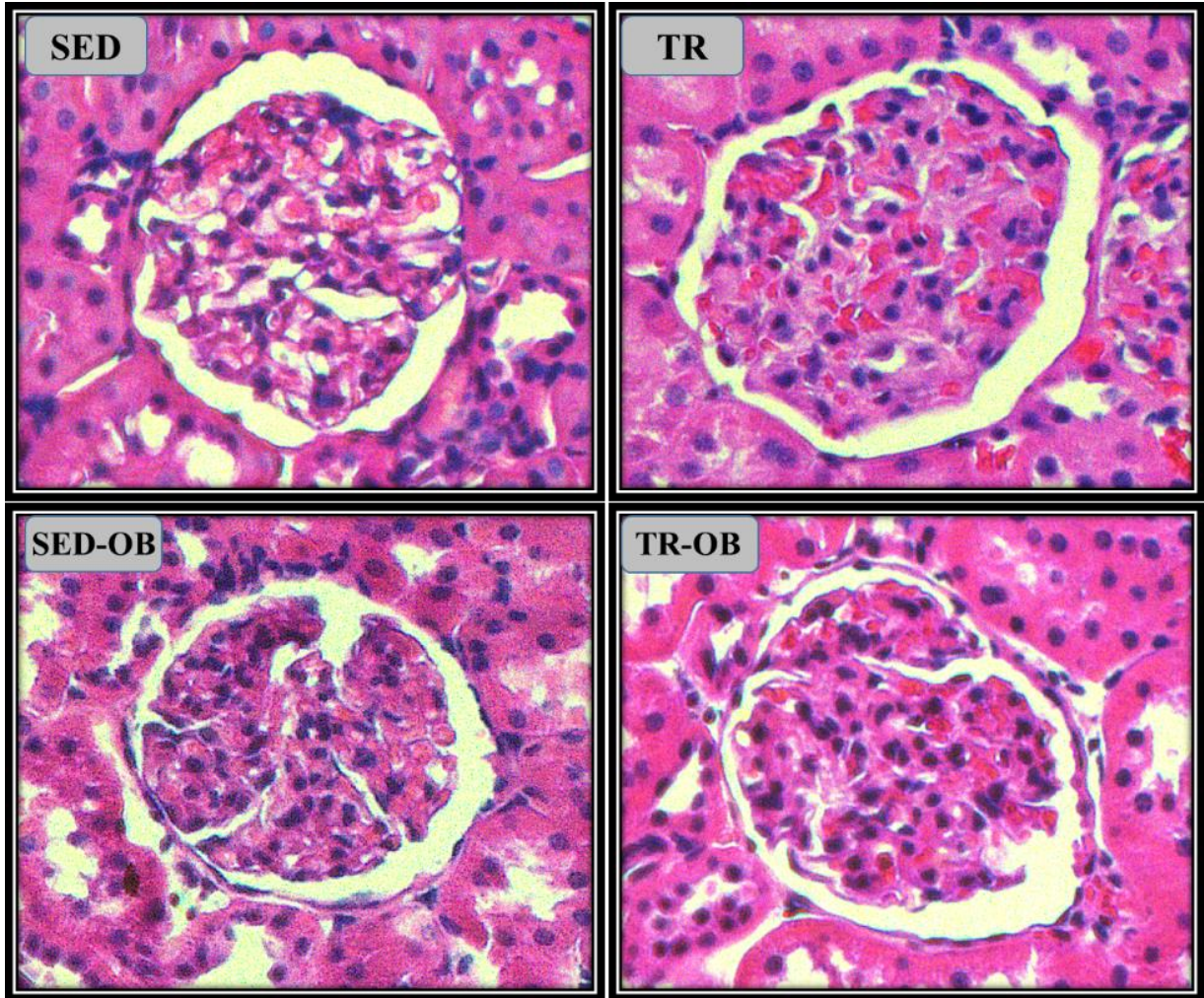
Legenda: SED - grupo sedentário (n=4); TR - grupo treinado (n=7); SED-OB - grupo sedentário obeso (n=6);

TR-OB - grupo treinado obeso (n=4).

Fonte: O Autor, 2015.

Para fim ilustrativo, a Figura 37 mostra algumas microscopias do tecido renal utilizadas para as análises histológicas aqui discriminadas:

Figura 37 - Microscopia de glomérulos renais



Legenda: SED - grupo sedentário; TR - grupo treinado; SED-OB - grupo sedentário obeso; TR-OB - grupo treinado obeso.

Fonte: O Autor, 2015.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve por objetivo investigar se o treinamento resistido realizado por 12 semanas em ratos alimentados com dieta hiperlipídica poderia promover um estado pró-inflamatório, capaz de mudar as concentrações de biomarcadores inflamatórios associados a doenças renais e investigados tanto no tecido renal quanto a nível sistêmico, além de avaliar possíveis alterações histológicas nesse tecido. Por último, avaliamos os efeitos do exercício resistido sobre estas possíveis alterações provocadas pela dieta hiperlipídica.

Os resultados demonstraram que a dieta hiperlipídica empregada no estudo determinou um importante aumento da massa corporal nesses animais. Dessa forma, os grupos alimentados com ração hiperlipídica (SED-OB e TR-OB) tiveram massas corpóreas mais elevadas quando comparados aos seus correspondentes alimentados com dieta padrão (SED e TR). Esses achados são amplamente corroborados por evidências científicas previamente publicadas (PANVELOSKI-COSTA, et al. 2011; PINHEIRO, et al. 2007; ROPELLE et al. 2010).

O treinamento resistido empregado nesse estudo parece não ter sido eficiente nas alterações da massa corporal dos animais, já que ambos os grupos treinados não apresentaram diferença de massa corpórea quando comparados aos seus correspondentes sedentários. Esses resultados já são relatados em estudos clínicos, indicando que o exercício resistido como um método pouco eficaz na perda ponderal mesmo quando empregado sob diferentes metodologias (AHMADIZAD; HAGUIGUI; HAMEDINIA, 2007; ARA, et al., 2006; AZEVEDO et al., 2007; DIAS et al., 2013; KLIMCACOVA, et al. 2006; OGAWA et al., 2010; PANVELOSKI-COSTA et al., 2011). Apesar dos ganhos de força evidenciados pela evolução de carga de treinamento de ambos os grupos, a massa corporal manteve-se inalterada em função da progressão no treino. Essa avaliação pode indicar que os animais treinados sofreram alterações na composição corporal valiosas para os ganhos em saúde e tal fato pode ter resultado em maior capacidade para suportar cargas progressivas durante o treinamento. As alterações na composição corporal, como a redução no percentual de massa adiposa e aumento da massa magra, está relacionado ao treinamento resistido por diversos autores (AHMADIZAD; HAGUIGUI; HAMEDINIA, 2007; ARA, et al., 2006). Dentre os resultados encontrados na literatura, muitos indicam o treinamento resistido como uma excelente estratégia para alteração de composição corporal, em detrimento de grandes perdas de massa corporal em curto prazo de tempo. Seus maiores gastos energéticos são provenientes do momento pós exercício, além do aumento da massa magra que, por conseguinte, aumenta a TMB, a qual pode representar de 60

a 70% do gasto energético diário (LUZ, 2013). Em conformidade com os trabalhos supracitados, Luz (2013) não encontrou alterações no peso corporal de grupos de animais treinados sob o estímulo resistido, quando comparados aos sedentários. Além disso, Azevedo et al. (2007) também não encontrou diferença de peso corporal após quatro semanas de treinamento resistido em mulheres moderadamente treinadas.

Os resultados de ingestão alimentar mostraram diferenças entre os grupos que foram alimentados com ração padrão e hiperlipídica. Assim como ocorrido com a massa corporal, a dieta parece ter influenciado a ingesta dos animais, enquanto a intervenção física parece não interferir nesse comportamento. Observamos que os animais submetidos à dieta hiperlipídica apresentaram consumo alimentar significativamente menor quando comparado àqueles alimentados com dieta padrão. Esse resultado pode ser explicado pelo valor calórico das refeições e já foi relatado em estudos anteriores que demonstram que ratos alimentados com ração hipercalórica tinham menor consumo alimentar total. Entretanto, a ingesta calórica total em relação aos grupos de dieta padrão era aumentada para esses animais (BOA, et al., 2014; LEITE et al., 2013; SENE-FIORESE et al., 2008; SPERETTA et al., 2012; SOUZA et al., 2014). Esse comportamento alimentar em animais pode demonstrar que dietas hipercalóricas reduzem a eficiência alimentar enquanto aumentam a eficiência metabólica (SENE-FIORESE et al. 2008) uma vez que apesar de ingerirem menor gramatura alimentar, possuem repercussões endócrinas e metabólicas mais importantes secundárias a uma alimentação hipercalórica. Em suma, os animais que consumiam alimentos muito calóricos tinham suas necessidades energéticas saciadas rapidamente e logo cessavam a ingesta, enquanto que a ração padrão exigia maiores gramaturas para oferecer o aporte energético exigido pelos animais. Interessantemente, apesar de esperarmos tal achado, a atividade física resistida não implicou no maior consumo alimentar.

Conforme esperado, os ganhos de força aconteceram nos grupos treinados de forma progressiva (Figura 16). Esse achado é mais do que esperado visto que o treinamento resistido induz aumentos de força, massa magra e outros componentes que possibilitam a evolução no desempenho físico (AZEVEDO et al., 2007). Outros estudos que empregaram metodologias diferentes, mas com o mesmo estilo de prática física corroboram nossos achados de ganhos de força sob o estímulo resistido (ARA et al., 2006; LAU et al., 2010). Nesse tocante, vale ressaltar a importância da força para ganhos em saúde. Guttierres e Marins (2008) verificaram, em um estudo com 8.570 homens com idade entre 20-75 anos, que a força muscular é um fator de proteção independentemente associado à SM. Nesse trabalho, os homens com maiores níveis de força possuíam risco até 67% menor de desenvolver a SM quando comparados aos homens

de menores níveis. Esses benefícios secundários aos ganhos na força muscular e sua correlação com a SM e seus fatores de risco foram confirmados por Guttierres e Marins (2008) em um estudo de revisão bibliográfica.

Até as primeiras sete semanas da intervenção física, as cargas de treinamento se mostravam diferentes entre os grupos, e aqueles animais treinados que receberam dieta padrão desenvolveram uma capacidade de suportar cargas maiores em relação àqueles treinados submetidos à dieta hiperlipídica. Em contrapartida, a partir da citada semana essa diferença inexistiu até o fim do período experimental. Dessa forma, ao final do estudo não houve diferença em relação a carga de carregamento nos grupos treinados independente da dieta empregada o que nos permite concluir que todos os animais foram submetidos às cargas e intensidades de treino semelhantes. Em contrapartida, ao dividirmos carga de carregamento pela massa corporal de cada animal encontramos a variável carga ou força relativa. Nesta variável o grupo TR possui maior força relativa ao compará-lo ao TR-OB, ou seja, mesmo com peso reduzido em comparação ao grupo TR-OB, os animais do grupo TR executavam o exercício com as maiores cargas absolutas.

A adiponectina é uma proteína derivada do tecido adiposo que é secretada na circulação (MORENO-NAVARRETE et al., 2013). Em humanos é um dos genes mais transcritos por células adiposas (KOSHIMURA et al., 2004). Trabalhos anteriores mostram que a hipoadiponectinemia está intimamente relacionada à obesidade, RI e DM2, além de estar inversamente correlacionada com IMC e distribuição de massa corporal gorda (HOTTA et al., 2000). Os efeitos da adiponectina também estão relacionados a sua ação protetora sobre doenças vasculares. Nesse sentido, Zoccali et al., (2003) demonstraram que níveis plasmáticos de adiponectina estavam marcadamente aumentados em pacientes com síndrome nefrótica e fortemente relacionada com o grau de proteinúria, sugerindo a ação da adiponectina como sendo um possível mitigador de dano vascular em pacientes com DRC. Dessa forma a adiponectina atuaria não apenas na promoção da melhora da resistência à insulina, mas também como amenizador de dano vascular. Além disso, é esperado dessa proteína que desenvolva efeitos protetores também no desenvolvimento e progressão da ND, que se caracteriza por dano vascular renal extenso (KOSHIMURA et al., 2004). Neste mesmo estudo, os autores relataram que níveis urinários elevados de adiponectina em pacientes diabéticos tipo 2 e nefropatia estavam implicados na patogênese da fase avançada da doença.

O presente trabalho não encontrou alterações nos níveis de adiponectina plasmática entre nenhum dos grupos analisados. É possível que o tempo de exposição a dieta hiperlipídica e as alterações na massa corporal decorrentes desta dieta não tenham sido suficientes para

promover alterações da adiponectina. Além disso, também é provável que a modalidade de exercício empregada no estudo não tenha sido suficiente para diminuir a massa corporal dos animais. Com a massa corporal inalterada, a adiponectina, produzida pelo tecido adiposo, se manteve semelhante entre os grupos experimentais ao final do estudo.

A inalteração da massa corporal dos animais após o treinamento resistido (apesar dos ganhos de força), explicam em parte esse resultado, visto a correlação negativa entre adiponectina plasmática e IMC (AHMADIZAD; HAGUIGUI; HAMEDINIA, 2007). Estudos anteriores já relatam que o peso corporal/composição corporal podem ser fatores importantes para modular a concentração de adiponectina plasmática (ZOICO et al., 2004).

Segundo evidências que correlacionam elevada adiponectinemia com danos vasculares no tecido renal (KOSHIMURA et al., 2004) nossos resultados parecem indicar a manutenção da integridade dos rins dos animais testados. Nesse tocante, análises urinárias de excreção de adiponectina, proteinúria e/ou albuminúria, poderiam reforçar ou mesmo se opor a esses achados. É sabido que outros autores relacionaram inversamente a adiponectinemia com o grau de albuminúria em obesos sugerindo que essa adipocina seria uma importante molécula com função protetora ao tecido renal. Sua ação protetora atuaria na preservação da integridade de podócitos, que são as células do epitélio visceral renal que participam ativamente da filtração glomerular (SHARMA et al., 2008). Ainda sobre a adiponectinemia, Nakamaki et al. (2011) relatam que, em níveis aumentados, a adiponectina reduz o grau de proteinúria em estágio inicial de ND pela regulação negativa de TGF- β , além de ser fator protetor para dano renal, reduzindo níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de PAI-1 no córtex renal e de aumentar expressão de mRNA de óxido nítrico endotelial (eNOS).

Engeli et al. (2003) encontraram uma correlação inversa entre os níveis de adiponectina plasmática e obesidade em mulheres saudáveis pós menopausa. Nesse mesmo trabalho, os autores relatam que níveis elevados de insulina podem regular negativamente a adiponectina plasmática, que por sua vez, se em baixa concentração, podem ser importantes preditores de doenças como RI ou DM2. A aferição do grau de resistência à insulina nestes animais poderia nos ajudar a esclarecer mais sobre os níveis de adiponectina circulante (AHMADIZAD; HAGUIGUI; HAMEDINIA, 2007), entretanto, essa avaliação não foi realizada nesse trabalho. Outra análise que nos traria mais informação seria a composição corporal dos animais por densitometria, demonstrando possíveis alterações de massa gorda, magra e aumentando as possibilidades a serem discutidas não apenas restrito a massa corporal.

A literatura ainda apresenta resultados conflitantes em relação aos achados acima. Klimcakova et al. (2006) não encontraram diferenças na concentração de adiponectina

plasmática em resposta a três meses de treinamento resistido, o que foi condizente com nossos achados. Em outro estudo, Fatouros et al. (2005) relataram que após seis meses de treinamento resistido em diferentes intensidades (baixa, média e alta) aplicado em idosos, foi verificado o aumento de adiponectina plasmática para as intensidades moderada e alta. Vale ressaltar que, nesse caso, houve redução de peso dos analisados. Em outro trabalho, Brooks et al. (2007) relatam aumento da adiponectinemia em resposta a 16 semanas de treinamento resistido de alta intensidade, mas salienta no mesmo estudo que os resultados sobre essa análise ainda são muito controversos. Sendo assim, nosso estudo possui resultados em conformidade com Klimcakova et al. (2006) e ainda semelhante aos achados de Fatouros et al. (2005) no grupo de idosos que empregaram baixa intensidade de exercício.

Em suma, as respostas da adiponectina sob estímulo resistido ainda são pouco conclusivas na literatura (FATOUROS et al., 2005), sobretudo por haver poucos estudos inclinados para essa análise. O que se pode concluir dos estudos publicados até então é a relação entre adiponectinemia e massa corporal e intensidade empregada no exercício, sendo este, um possível fator determinante para esses níveis plasmáticos. As discrepâncias nos resultados dos autores podem ser entendidas pela variação nos protocolos de exercício, nas diferenças entre as populações estudadas e, até mesmo, no tempo das coletas nas amostras de sangue.

A IL-6 é uma citocina de resposta inflamatória em alguns processos, tendo um papel central na regulação do apetite, do gasto energético, da resistência à insulina, na composição corporal, dentre outros (ROPELLE et al. 2010). Sua ação pró-inflamatória é comumente relatada e está aumentada na gordura retroperitoneal de animais obesos (STEMMER et al., 2012). Em contrapartida, a descoberta que sua secreção ocorre no músculo esquelético sob estímulos contráteis, indicam que o exercício poderia ser um indutor de alterações metabólicas em outros órgãos e que a IL-6 seria um importante ator dessas ações. Atualmente, além do papel pró-inflamatório, existem dados que demonstram uma ação anti-inflamatória da IL-6 através da regulação negativa na inflamação de fase aguda pelo aumento de citocinas protetoras, como a interleucina-10 (IL-10) (PEAKE et al., 2006; ROPELLE et al. 2010).

No exercício, a IL-6 desempenha, de fato, um importante papel na resposta inflamatória por inibição da produção de TNF- α . Essa citocina, produzida no músculo pelo estímulo do exercício, é lançada na circulação em resposta à depleção de glicogênio muscular, à sinalização de cálcio, à mudanças na disponibilidade de glicose no sangue e ainda através da ativação simpática (HELGE et al., 2003; PEAKE et al., 2006). Todos esses processos são comumente observados após o treinamento resistido. Dessa forma, esperava-se encontrar níveis circulantes de IL-6 no presente estudo, tanto como uma expressão da resposta pró-inflamatória induzida

pela dieta hiperlipídica quanto por resposta anti-inflamatória conduzida pela contração muscular nos grupos treinados. Tal fato não ocorreu. Nosso estudo trabalhou com intensidade de exercício elevada, como sabido, a concentração de IL-6 liberada no plasma está diretamente relacionada a intensidade do exercício (HELGE et al., 2003) porém, para nossa surpresa, ainda assim, não observamos qualquer elevação dos níveis de IL-6. Sabe-se, que a IL-6 é a primeira citocina presente na circulação durante o exercício (PETERSEN; PEDERSEN, 2005), o que pode indicar que testes agudos seriam as melhores opções metodológicas para essa análise. É possível que, como nossas análises tenham sido realizadas dias após a atividade, a resposta aguda do IL-6 pós-exercício não tenha sido detectada.

Assim como no presente estudo, interessante, por razões metodológicas não explicadas, a IL-6 sistêmica de ratos eutróficos e obesos, também não pôde ser avaliada no estudo de Stemmer et al., (2012). Ainda assim, vale ressaltar a existência de relatos da ausência de alteração dos níveis plasmáticos de IL-6 em resposta ao exercício físico (HIROSE et al., 2004; OGAWA et al. 2010).

Em nossos achados, houve aumento significativo de insulina plasmática em animais sedentários com dieta hiperlipídica quando comparados aos sedentários com ração padrão, dado corroborado por Ropelle et al. (2010). Em contrapartida, nesse mesmo estudo, foi encontrada redução nesses níveis em resposta ao exercício crônico, apesar de, nesse caso, a metodologia aplicada ter sido de nado e esteira para ratos, atividades mais caracterizadas como aeróbias. Especificamente em relação ao emprego do exercício resistido, Ahmadizad, Haguigui e Hamedinia (2007) relatam redução nos níveis plasmáticos de insulina em um grupo de indivíduos após 12 semanas de treinamento. Outros estudos também relatam diminuições na insulinemia em resposta ao treinamento resistido (DIAS et al., 2013; OGAWA et al., 2010).

Entretanto, tal fato não ocorreu no nosso grupo experimental. A insulina só se alterou em função da dieta hiperlipídica, e não sofreu qualquer alteração em resposta a intervenção física.

A leptina é um hormônio produzido e secretado pelo tecido adiposo que atua como regulador de vários sistemas como o imune, reprodutivo e respiratório (GUTTIERRES; MARINS, 2008; LAU et al., 2010). Além disso, essa proteína tem importante papel na regulação do peso corporal e homeostase energética via ação hipotalâmica, agindo no núcleo hipotalâmico onde ativa uma cascata de sinalização promovendo a inibição de ingestão energética e aumento de gasto calórico. Sua concentração plasmática está diretamente relacionada com a massa adiposa presente no organismo (ARA et al., 2006). Dessa forma, a

leptinemia tende a aumentar com ganhos de peso e diminuir com a perda de massa corporal (GUTIN et al., 1999).

Em conformidade, é relatado que exercícios físicos de alta intensidade podem levar à reduções nas concentrações plasmáticas de leptina devido à diminuição do peso corporal e massa gorda em adultos (PASMÁN; WESTERTERP-PLANTENGA; SARIS, 1998) e crianças (GUTIN et al., 1999).

No presente estudo, não foram aqueles grupos de maior massa corporal os que apresentaram maior leptinemia. Os animais dos grupos SED-OB e TR-OB foram os que tiveram um aparente maior aumento na sua massa corporal durante o período experimental, em função da dieta hipercalórica consumida. Entretanto, a resposta da leptina plasmática em função da massa corporal só pôde ser comprovada para o grupo SED-OB em comparação àqueles alimentados com ração padrão, independente do treinamento.

Apesar de uma aparente menor leptinemia no grupo TR-OB em relação ao SED-OB, o treinamento resistido parece não ter sido suficiente para reduzir os níveis de leptinemia visto a ausência de diferença estatística nesses níveis dos grupos treinados com seus respectivos sedentários. O dado interessante se observa nos grupos SED-OB e TR-OB, que apresentavam massa corporal estatisticamente semelhante, mas não demonstraram comportamento aparentemente semelhante para a leptinemia. Isso pode indicar uma influência do exercício resistido no controle dos níveis de leptina plasmática independente de reduções de massa corporal e esta aparente diferença também pode estar relacionada com a composição corporal dos animais. Apesar dessa avaliação não ter sido feita nesse trabalho, é possível que, por exemplo, os animais do grupo TR-OB tenham mantido o peso corporal semelhante ao SED-OB, mas em virtude de maior massa magra em detrimento de massa gorda (positivamente relacionado à leptinemia). Isso explicaria o fato de apenas o grupo SED-OB possuir leptina plasmática aumentada e o mesmo não ter ocorrido com o grupo TR-OB. A afirmação para isso não pode ser feita e os achados descritos carecem de avaliações mais fidedignas e análises mais apuradas para sua comprovação. Claramente, nosso achado principal é que animais sedentários submetidos a dieta hiperlipídica possuem leptinemia aumentada em relação aos alimentados com ração padrão, indicando a massa corporal menor como fator de proteção para a presença dessa citocina.

A relação entre leptinemia e saciedade alimentar é outra característica desse hormônio muito relatada (MARS et al. 2006) e só pôde ser estabelecida para o grupo SED-OB, que apresentou elevados níveis de leptina plasmática e menor ingestão alimentar quando comparada aos outros grupos experimentais. Isso indica que maiores níveis de leptina plasmática podem

ter agido no controle da ingesta dos animais pertencentes a esse grupo. Nossos achados estão em conformidade com os dados descritos por Ropelle et al. (2010), que descreveram que a dieta rica em gordura parece ter sido competente em aumentar os níveis plasmáticos de leptina em ratos quando comparado à animais controle, alimentados com ração padrão.

Diferentemente de outros achados, o exercício físico resistido aplicado neste estudo não parece ter influenciado na leptinemia, dos animais, apesar do grupo TR-OB ter uma aparente redução biológica desses níveis quando comparado com seu correspondente sedentário (SED-OB). Entretanto, os dados aqui relatados são semelhantes aos de Ara et al. (2006) que também não encontraram alterações significativas da leptinemia em função do treinamento resistido (SALLES et al., 2010). De um modo geral, não há consenso na literatura sobre a relação da leptinemia em resposta ao exercício resistido e um motivo para isso é que muitos estudos que investigaram essa associação produziram resultados conflitantes (FATOUROS et al., 2005; LAU et al., 2010). Essa contradição pode ser explicada por diferentes protocolos aplicados (intensidade, volume, duração, balanço energético dos sujeitos, treinabilidade dos mesmos, idade). Fatouros et al. (2005), por exemplo, foram os primeiros a produzir um estudo que relata quedas na leptinemia (3-19%) em idosos humanos em resposta ao treino resistido sob diferentes protocolos. Um resultado semelhante foi de Nindl et al. (2002) que desenvolveram, com homens jovens, um protocolo de exercício resistido composto por 50 séries de quatro exercícios (agachamento, supino, *leg press* e puxador) com 10 e 5 RM alternadas e intensidade de 70 a 85% de 1 RM, respectivamente. O intervalo entre séries era de 90 segundos e a duração média do treinamento era de 123 minutos. Nesse estudo, os autores verificaram quedas na leptina circulante em resposta ao treinamento, e concluíram que a energia gasta durante a atividade e no consumo excessivo de oxigênio pós exercício induzia uma quebra na homeostase energética, provocando esse declínio sistêmico.

Alguns autores defendem que o gasto energético crônico provocado pelo exercício resistido pode diminuir os níveis plasmáticos de leptina, resultado não encontrado nesse presente estudo e corroborado por Lau et al. (2010). Outra evidência a ser salientada é o fato de que o mecanismo responsável pela manutenção da leptinemia em obesos pode estar relacionado com a insulina, relação apontada por estudo de Lau et al. (2010). A maior secreção de leptina promovida por um tecido adiposo aumentado pode provocar RI, devido aos efeitos antagonistas destas proteínas (COHEN; NOVICK; RUBINSTEIN, 1996). Em nossos achados pode-se notar que o grupo SED-OB teve as maiores concentrações de leptina e insulina sistêmica, dados já relatados na literatura (STEMMER et al., 2012). A partir dos nossos resultados, pode-se dizer que a dieta hipercalórica, a aumentada massa corporal e o sedentarismo podem ser encarados

como fatores de risco capazes de elevar a insulinemia, a qual relaciona-se diretamente com resistência à insulina. É possível que esta seja em parte mediada pela alta concentração de leptina plasmática, se comparada com outros grupos experimentais aqui definidos e com base nos estudos descritos acima.

A MCP-1 é um marcador para dano renal (LLOYD et al., 1997) relacionando-se, por exemplo, com a fibrose renal (PANG et al., 2010). Munshi et al. (2011) relataram que, quatro horas após de injeção de malato, um agente causador de dano tubular *in vivo*, as concentrações de MCP-1 plasmática aumentaram cerca de 15 vezes, contrastando com o aumento de duas vezes visto para o NGALm, um biomarcador padrão utilizado para causar danos renais. Nesse estudo, os autores defendem que o MCP-1 plasmático seria um indicador mais sensível para essas lesões fibróticas. Além disso, a MCP-1 também está intimamente envolvida com processos de dano vascular por induzir a infiltração de células mononucleares na parede vascular, estando assim relacionado com complicações como aterosclerose (TRØSEID et al., 2004).

Nossos achados demonstram que a dieta hiperlipídica empregada neste estudo foi competente para induzir aumentos de MCP-1 sistêmicos nos animais sedentários obesos. Pode-se sugerir que o consumo de dietas hiperlipídicas associadas ao sedentarismo, elevam as concentrações de MCP-1 que podem se associar a aumento nos riscos para dano renal agudo, bem como o risco cardiovascular, em especial, em comparação com o grupo sedentário com ração padrão. Isso caracteriza a elevada massa corporal como sendo fator de risco para aumentos plasmáticos de MCP-1 e, em nosso estudo, a intervenção física parece não ter sido suficiente para diminuir estes níveis. A respeito dessa última interpretação, outros estudos já relatam a ineficácia do treinamento resistido no controle dos níveis plasmáticos de MCP-1 (OGAWA et al., 2010). Em contrapartida Trøseid et al. (2004) relataram redução nos níveis de MCP-1 plasmático em resposta ao exercício, apesar de essa metodologia de intervenção incluir atividades aeróbias além da atividade resistida. Vale salientar que dados sistêmicos de MCP-1 são incipientes e resultados contraditórios podem ser encontrados. A respeito da massa corporal, especificamente, Stemmer et al., (2012) não encontraram alterações sistêmicas de MCP-1 em resposta à obesidade induzida por dieta em ratos. Outra análise a respeito da MCP-1 é a sua concentração na urina de ratos e sua relação como um marcador muito interessante para danos renais agudos (MUNSHI et al., 2011). Entretanto, essas análises não foram realizadas no presente estudo.

O TNF- α é, sabidamente, um marcador encontrado em níveis aumentados em sujeitos obesos por ser uma molécula de resposta inflamatória e sua concentração plasmática está envolvida intimamente com uma série de processos e agravos à saúde.

Os resultados aqui apresentados para TNF- α condizem com os achados clínicos de Klimcakova et al. (2006) que não encontraram nenhuma mudança nos níveis plasmáticos de TNF- α após um programa de treinamento de resistência de 12 semanas em população idosa, apesar da melhoria na força muscular desses sujeitos. No que se refere ao exercício resistido de alta intensidade e progressivo, os resultados são os mesmos em jovens saudáveis e idosos (RALL et al., 1996). O mesmo pôde ser visto em homens obesos e saudáveis (HORNE et al., 1997). A ausência de mudança na concentração desse biomarcador, em resposta ao exercício resistido, é corroborada por outros estudos que também não relatam mudanças (OGAWA et al., 2010; SALLES, et al., 2010).

Em contrapartida, foi verificado no presente estudo, que as concentrações absolutas da TNF- α plasmática nos animais obesos treinados foram biologicamente aparentemente menores quando comparada ao grupo sedentário obeso. Isso pode indicar uma tendência da intervenção física agindo no controle inflamatório dos animais ou talvez essa aparente diferença biológica tenha sido motivada por uma alteração na composição corporal desses animais. Ainda assim, essa interpretação é meramente biológica e carece de comprovação estatística. Outro ponto a ser especulado diz respeito à associação entre elevada concentração de TNF- α e fibrose renal (PANG et al., 2010). Nesse tocante, o grupo SED-OB parece ter sido o mais exposto a possíveis riscos renais decorrentes das altas concentrações plasmáticas desta citocina.

Sabe-se que o TNF- α , quando em expressão aumentada, pode provocar prejuízos na sensibilidade à insulina no músculo esquelético, uma vez que essa citocina reduz a sinalização à insulina e promove a fosforilação do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) em resíduos de serina, prejudicando a propagação do sinal da insulina para captação de glicose em determinados tecidos (PANVELOSKI-COSTA et al., 2011). O aumento na insulinemia foi comprovada, no presente estudo, em função da dieta, para o grupo SED-OB, o mesmo grupo que possui valores absolutos aparentemente aumentados de TNF- α . Apesar de não conclusivos, esses resultados podem indicar uma tendência na RI (pelos valores plasmáticos aumentados de insulina) em função da secreção aumentada de TNF- α (plasmática) decorrente de um processo inflamatório induzido pela dieta hiperlipídica. Ainda assim, análises mais conclusivas como glicemia e HOMA-IR permitiriam melhores definições a esse respeito.

Não foram encontradas associações com o exercício resistido para esta análise. A relação treinamento resistido e expressão de TNF- α carece de maior investigação, uma vez que os resultados descritos ainda são pouco conclusivos.

Em contrapartida, a relação entre dietas hiperlipídicas e aumentos nos níveis plasmáticos de TNF- α já são relatados na literatura (PANVELOSKI-COSTA et al., 2011). Isso por que neste trabalho, os níveis de TNF- α sistêmica só foram identificados nos animais alimentados com dietas hiperlipídica e, por conseguinte, aqueles que apresentavam maior massa corporal. Interessantemente, nenhum dos animais magros tiveram concentrações dessa citocina identificada pela metodologia empregada. Esse achado já foi descrito no estudo de Stemmer et al., (2012), que também não conseguiram avaliar a concentração de TNF- α plasmática em ratos, apesar de nesse caso, nem os ratos obesos terem seus valores revelados pelo teste. Pelo fato de serem magros e não inflamados, é possível que tivessem expressão muito pequena ou inexistente de TNF- α , sendo indetectáveis ao teste aplicado.

A irisina é uma proteína recentemente identificada e muitas contradições ainda existem a respeito da mesma. Nos tecidos humanos, a distribuição da expressão da proteína precursora da irisina, a FNDC5, é maior nos músculos em comparação com o tecido adiposo, características semelhantes às encontradas em roedores (HUH et al., 2012; TIMMONS et al., 2012). Até o presente momento, os dados de maior evidência na literatura sugerem a irisina como uma miocina, porém essa molécula também é expressa no tecido adiposo e quando lançada na circulação, age de forma positiva e terapêuticamente, por exemplo, promovendo maior gasto energético, através do “escurecimento” do tecido adiposo branco. Esse “escurecimento” seria um reflexo do aumento no número de mitocôndrias e consequentemente maior atividade termogênica e metabólica. Outra evidência correlaciona negativamente a expressão de FNDC5 muscular com TNF- α . Em conformidade com o descrito até o momento, Moreno-Navarrete et al. (2013) demonstraram que o FNDC5 é mais expresso no tecido muscular do que no adiposo. Além disso, acredita-se que essa mesma proteína seja menos expressa com a obesidade, provavelmente por mecanismos compensatórios (HUH et al., 2012). Em suma, ainda existem muitas lacunas sobre o papel da irisina na fisiologia humana, sobretudo se esta está relacionada com a obesidade e exercício físico resistido.

No presente estudo, a análise das concentrações de irisina no tecido renal foi motivada por estudos que indicam que esta proteína pode ser produzida e secretada em outros tecidos que não os previamente mencionados. Entretanto, os resultados obtidos não revelaram quaisquer diferenças de padrões de concentração da irisina entre os quatro grupos experimentais no tecido renal, independente de dieta empregada ou da intervenção proposta.

A mTOR é uma proteína ativada por fosforilação e encontra-se aumentada em áreas de proliferação celular renal, como em lesões pré-neoplásicas (STEMMER et al., 2012). Assim como na STAT-3, a atividade de mTOR é encontrada em níveis basais em rins saudáveis, mas está aumentada em lesões renais, como por exemplo, secundários à danos isquêmicos (LIEBERTHAL et al., 2001). Em contrapartida, a inibição dessa mesma proteína leva ao atraso no reparo ou recuperação do tecido renal lesionado. Isso é explicado pela menor proliferação celular e indução à apoptose, mecanismos estes mediados pela mTOR (LIEBERTHAL et al., 2001). Ativada por fatores de crescimento e aminoácidos e inibida por reduções nas concentrações de ATP, a atividade de mTOR é reduzida durante isquemia em decorrência da disponibilidade reduzida dos fatores supracitados (LIEBERTHAL; LEVINE, 2009).

Evidências experimentais que correlacionam mTOR e a progressão de doenças renais secundárias à diversos fatores são cada vez mais substanciais. Parte dessas pesquisas indicam que a inibição de mTOR melhora marcadamente a inflamação intersticial, fibrose e perda de função renal associada à DRC. Alguns estudos correlacionam a ativação de mTOR com a hipertrofia renal e glomerular, características marcantes da ND (CHEN et al., 2005; LEE; INOKI; GUAN, 2007). Essas alterações contribuem para perda de função renal e danos nos podócitos. As mudanças na atividade dessa molécula podem ainda culminar com aumento na síntese de proteínas de matriz, espessamento da membrana basal e acúmulo de matriz mesangial, estimulando a proliferação celular, síntese de colágeno, além de aumentar a expressão de citocinas pró-fibróticas, como TGF- β 1 (LIEBERTHAL; LEVINE, 2009). No DM2, a ativação do mTOR é dada em resposta aos efeitos da hiperglicemia (LIEBERTHAL; LEVINE, 2009). Vale ressaltar que a relevância patológica do mTOR se estende para outros agravos, como carcinoma renal. Por exemplo, mutações genéticas que levam ao aumento constitutivo na atividade de mTOR aumentam a incidência de metástase em células de carcinoma renal. Apesar dessa relação ainda não estar bem entendida, novos inibidores de mTOR já mostram resultados positivos no tratamento dessa doença possivelmente por inibição da proliferação e crescimento celular (LIEBERTHAL; LEVINE, 2009).

Talvez uma das características mais interessantes dessa molécula seja exatamente seu ambíguo papel para a fisiologia humana, em especial a fisiologia renal. Por exemplo, a ativação de mTOR desempenha um papel adaptativo na lesão renal aguda enquanto sua ativação em muitas outras doenças tem se mostrado deletéria (LIEBERTHAL; LEVINE, 2009).

Os presentes resultados verificaram um aumento expressivo na expressão renal de mTOR nos animais do grupo SED-OB em relação ao TR-OB. Estatisticamente, a dieta padrão não induziu aumento na expressão de mTOR renal, visto a baixa expressão da mesma nos

grupos SED e TR. Para estes eutróficos, o exercício físico resistido parece ter resposta indiferente. Isso pode ser explicado pela baixa expressão de mTOR inicial, no estágio de pré-intervenção. Em contrapartida, para o grupo TR-OB, o treinamento resistido parece ter sido eficaz na redução de mTOR renal.

A diferença metodológica entre os grupos SED-OB e TR-OB se restringe ao exercício resistido, o que permite dizer que, além de a dieta hiperlipídica induzir o aumento de mTOR renal, o treinamento resistido pode agir no controle das concentrações dessa proteína.

Os resultados para phospho-mTOR indicam a fração da proteína ativada e, nesse tocante, o grupo SED-OB, além de ter maior expressão de mTOR, ainda possui essa proteína ativada de forma significativamente maior quando comparado TR-OB, o que corrobora a hipótese de que a dieta induziu aumento não só na expressão, mas também na atividade de mTOR renal. Além disso, foi possível observarmos que na fração ativada, o exercício resistido teve um papel protetor, reduzindo seus níveis. Outro achado foi o fato do grupo TR-OB ter menor expressão de phospho-mTOR quando comparado ao SED, resultado que corrobora o supracitado efeito protetor do exercício, mas salienta para outra interpretação, o fato do sedentarismo estar envolvido com maior expressão de mTOR renal. Isso pode ser defendido pelo fato de os grupos sedentários (SED e SED-OB) terem maiores concentrações dessa proteína fosforilada em comparação ao grupo treinado (TR-OB).

A razão phospho-mTOR por mTOR é uma medida corretiva para avaliar a proporção de proteína ativada em relação à proteína total. Os resultados indicam proporcionalidade entre a proteína ativada e sua forma inativa. Dessa forma, esta proporção é semelhante entre os grupos estudados, porém com significativa redução da expressão da proteína ativa (phospho-mTOR) e total (mTOR) no grupo TR-OB em relação ao grupo SED-OB.

O presente trabalho não avaliou a presença de diabetes nem hiperglicemia nos animais, aspectos indutores de mTOR e que poderiam elucidar algumas dúvidas pertinentes para essa análise. Definitivamente, maiores investigações devem ser elaboradas a esse respeito. Infelizmente, estudos que correlacionam mTOR, obesidade e atividade física são extremamente escassos o que dificulta discussões mais aprofundadas a esse respeito. Entretanto, tal fato também ressalta a originalidade de nosso estudo e do nosso achado.

A destruição irreversível do parênquima renal é um momento característico do estágio terminal de dano renal, caracterizado também por invasão ou substituição pelo tecido fibroso, isto é, por acúmulo anormal de matriz extracelular. Este processo ocorre juntamente com necrose, apoptose ou ausência de regeneração do parênquima normal (REROLLE et al., 2000). Nesse tocante, o PAI-1 desenvolve um papel chave na fibrose renal. Essa molécula é produzida

por inúmeros tecidos, como: células endoteliais, hepatócitos e células renais (REROLLE et al., 2000).

Não diferentemente da mTOR e STAT3, sua expressão é quase sempre indetectável em rins saudáveis de roedores e humanos (MOLL, et al., 1994; XU et al., 1996). Em contrapartida, encontra-se aumentado em lesões renais, o que pode ser resultado de um longo processo inflamatório sistêmico ou mesmo renal. Dessa forma, o PAI-1 é considerado um marcador fundamental mais relacionado a estágios avançados de lesão renal.

Nossos resultados em relação ao PAI-1 foram semelhantes aos de mTOR no que diz respeito à possível inflamação local nos animais do grupo SED-OB. Aqui, o grupo SED-OB apresentou concentração aumentada de PAI-1 renal quando comparada ao seu respectivo sedentário (SED). Esse resultado pode corroborar uma hipótese supracitada, a de que a dieta hiperlipídica age como indutor inflamatório no tecido renal, visto que os animais dos grupos alimentados com dieta padrão tiveram menores concentrações dessa proteína. Entretanto, diferentemente do resultado obtido na mTOR, o grupo treinado (TR-OB) não teve redução dos níveis de PAI-1 renal. Apesar de os padrões se assemelharem com os de mTOR, neste caso não há diferença estatística entre SED-OB e TR-OB, o que enfraquece a hipótese do treinamento resistido agindo de forma protetora para as concentrações de PAI-1. Ainda assim, há aparente redução biológica.

A STAT3, por sua vez, é uma molécula envolvida em sinalização celular, relacionada a várias funções celulares como proliferação e sobrevivência e atua em resposta a fatores de crescimento e citocinas, como a IL-6 (LIM et al., 2009), sendo que essa última também contribui para o desenvolvimento de fibrose renal. Ativada via fosforilação na tirosina 705, forma dímeros e transloca para o núcleo celular onde se liga diretamente ao ácido desoxirribonucléico (DNA), regulando a expressão de genes alvo (HORVATH, 2000; OGATA et al., 2006).

O aumento na ativação de STAT3 tem sido observado em fibroblastos intersticiais de rins pela obstrução uretral unilateral (KURATSUNE et al., 2007). Pang et al. (2010) também relataram que o STAT3 é criticamente envolvido na ativação de fibroblastos intersticiais renais além de indicarem que esta molécula regula a produção de citocinas inflamatórias, como TNF- α . Nesse mesmo trabalho, com uso de um inibidor de STAT3 (S31-201) os autores verificaram que a ativação de STAT3 é necessária para a destruição dos rins e ativação e proliferação de fibroblastos renais, usando modelos de nefropatia obstrutiva. Dessa forma, os autores definiram que a STAT3 fosforilada está intimamente associada à danos renais. É válido citar também que

a STAT3 pode atuar como um mediador comum fibrogênico para outras doenças renais, como ND e glomerulonefrite (PANG et al. 2010).

No presente estudo não foi possível encontrar diferenças estatisticamente significantes de STAT3 renal entre os diferentes grupos experimentais. Esses mesmos resultados foram encontrados para phospho-STAT3 e a razão entre essas medidas.

Apesar de um aspecto biologicamente aumentado do grupo SED-OB, isso não pode ser comprovado estatisticamente, se restringindo a uma avaliação observacional. Interessantemente, foram seguidos padrões semelhantes às outras análises renais de mTOR, phospho mTOR e PAI-1, o que pode indicar um possível perfil inflamatório nos animais desse grupo em comparação aos demais. Um achado muito interessante relatado por Stemmer et al., (2012) foi o aumento de STAT3 em função do aumento de gordura corporal de ratos. O mesmo achado se deu para phospho-STAT3 e a razão desses resultados. Entretanto, no presente estudo, além de não serem encontradas diferenças entre grupos para as avaliações de STAT3, não foram realizadas medidas de composição corporal dos animais.

Os resultados histológicos apontam, inicialmente, para interpretações diferentes das supracitadas. A área do tufo capilar representada pelo envelado vascular presente nos rins se mostrou aumentada no grupo TR em comparação a todos os demais grupos experimentais. Essa diferença estrutural é igualmente verificada na análise da área do corpúsculo renal, com o grupo TR se destacando com área aumentada e estatisticamente diferente entre todos os demais grupos experimentais. Conforme esperado, a razão entre a área do tufo pela área do corpúsculo renal não demonstrou quaisquer diferenças entre grupos.

A discussão a respeito desses achados é prejudicada pelas poucas evidências científicas a cerca desse assunto. Como já foi citado, boa parte desse trabalho se debruça sobre análises e intervenções quase nunca avaliadas em conjunto. Não diferentemente, até o presente momento, não foi achado nenhum estudo que pudesse esclarecer qualquer mecanismo que justifique esses resultados. Em contrapartida, muito pode-se especular a esse respeito. As mudanças histológicas vistas no grupo TR indicam possíveis aumentos na vascularização, vasodilatação e/ou hipertrofia glomerular, vistos que essas análises foram feitas em estruturas renais formadas basicamente por capilares sanguíneos envelados. Até certo ponto, essas alterações nos perfis vasculares em resposta ao treinamento resistido, são esperadas em outros tecidos, como o tecido muscular. Sabe-se, inclusive, que sujeitos treinados, cronicamente, possuem melhores indicadores vasculares, neogênese e outras mudanças benéficas para a saúde endotelial. Um exemplo clássico é o óxido nítrico, um potente vasodilatador endotelial sintetizado por praticamente todas as células humanas (POLITO, FARINATTI, 2006; WANG, 2005). O óxido

nítrico regula o fluxo sanguíneo e mantém saudável a musculatura lisa dos vasos sanguíneos (BRANDÃO; PINGE, 2007). Dessa forma, sua síntese aumentada pode influenciar no comportamento dos capilares renais que formam os glomérulos, assim como potencializar a neovascularização muscular pós exercício. Outras moléculas são envolvidas com processos endoteliais e modulam o fluxo sanguíneo, como a vasopressina. Assim, os estudos desses alvos biológicos podem indicar uma explicação mais clara para o achado aqui relatado. É importante salientar que essa hipótese é meramente especulativa, baseada em avaliações gerais dos resultados esperados em um treinamento resistido sobre aspectos vasculares.

Uma possibilidade mais esclarecedora a fim de elucidar esses resultados diz respeito às análises renais *in vivo*, com medidas hemodinâmicas como a mensuração da taxa de filtração glomerular ou até mesmo análises urinárias como já havia sido indicado em comentários anteriores. A ausência dessas medidas é uma limitação deste estudo e coloca nossa discussão desses achados em caráter meramente especulativo. A expressão funcional dessa melhora da vascularização renal seria uma maior capacidade de filtração glomerular secundária ao aumento na estrutura renal filtrante nos animais do grupo TR, mas tal medida não foi realizada.

Vale ressaltar que os dados revelados pela histologia são alterações estruturais e sabe-se que essas alterações renais são crônicas e consequências de longo prazo de insultos ao tecido renal. Dessa forma, uma adequação metodológica poderia ter sido mais pertinente para essa análise. Possivelmente, animais submetidos à dieta e treinamento resistido por mais tempo poderiam desenvolver outras alterações morfológicas.

Alguns pontos são importantes para elucidar possíveis dúvidas nesses achados. As análises moleculares, já comentadas, foram feitas nos rins como um todo (sem discriminar porções e estruturas como túbulos, córtex ou medula renal). Dessa forma, os resultados moleculares apresentados não são competentes para indicar com exatidão aonde há maior ativação de phospho mTOR nos animais testados. Com isso, apesar dos testes demonstrarem a existência de um possível processo precoce de inflamação renal, não se pode determinar se ela ocorre nos túbulos renais ou nos glomérulos. Em um segundo momento, mapear aonde ocorrem essas alterações moleculares pode ajudar a melhorar as interpretações a esse respeito. Uma possível análise a ser complementada nesse estudo seria a técnica de imunohistoquímica nos rins dos animais a fim de determinar com precisão os locais de maior expressão das moléculas renais estudadas, o que pode ser entendido como uma limitação deste estudo.

Outra limitação em relação a histologia é o fato de que apenas as análises de tufo capilar e cápsula glomerular foram realizadas e com isso, os túbulos renais não foram avaliados,

limitando nossas conclusões ao tecido renal responsável pelo primeiro processo hemodinâmico de filtração renal e não especificando todo o (s) local (is) exato (s) de lesão (ões).

Apesar disso, é compreensível o fato de que o perfil inflamatório visto e comprovado em animais do grupo SED-OB não ter sido corroborado pelas análises histológicas. As análises moleculares foram testadas no tecido renal como um todo e revelam um perfil inicial, precoce de inflamação que futuramente pode repercutir em mudanças morfológicas dos rins acometidos. Enquanto isso, as análises histológicas são localizadas, restritas e possibilitam interpretações por outro prisma que não necessariamente correlacionam-se com as moleculares.

Em suma, deve se salientar a importante lacuna científica a respeito dessas alterações, o que dificulta o entendimento desses mecanismos bem como a especulação a respeito das possíveis explicações. A falta de trabalhos que envolvem obesidade, doença renal e treinamento resistido foi um grande fator interveniente para a discussão desses resultados. Frente a isso, maiores investigações são necessárias nesse tocante visto que a elucidação dessas alterações pode determinar medidas terapêuticas, intervenções físicas pontuais ou até estratégias farmacológicas futuras para preservar a saúde renal frente ao insulto provocado pela dieta hiperlipídica e a obesidade.

7 RESUMO DOS ACHADOS

- A dieta hiperlipídica empregada foi competente para induzir ganhos de massa corporal nos animais a ela expostos;
- A dieta hiperlipídica empregada diminuiu a ingesta em gramatura dos animais expostos a ela;
- O treinamento resistido empregado induziu ganhos de força muscular nos animais treinados;
- A dieta hiperlipídica empregada foi competente para induzir aumentos na insulinemia de animais sedentários expostos a ela;
- A dieta hiperlipídica empregada induziu aumentos na leptinemia de animais sedentários expostos a ela;
- A dieta hiperlipídica empregada induziu aumentos na concentração de MCP-1 plasmático de animais sedentários expostos a ela;
- A dieta hiperlipídica empregada induziu aumentos de mTOR no tecido renal de animais sedentários expostos a ela;
- O treinamento resistido foi capaz de reduzir os níveis mTOR e phospho-mTOR para os animais expostos a dieta hiperlipídica;
- A dieta hiperlipídica empregada foi competente para induzir aumentos na concentração de PAI-1 no tecido renal de animais sedentários expostos a ela;
- O treinamento resistido foi capaz de induzir alterações histológicas renais evidenciadas no aumento da área do túbulo capilar e do corpúsculo renal em animais magros.

CONCLUSÃO

É importante salientar que muitos autores afirmam que lesões renais são eventos tipicamente crônicos e silenciosos, em contraste com complicações de outros tecidos e órgãos como coração e cérebro, que se manifestam de forma aguda e são mais facilmente detectáveis, apresentando sinais e sintomas característicos. Além da tênue manifestação clínica, os rins são órgãos de extrema importância na fisiologia humana, regulando uma série de mecanismos vitais a vida.

Interessantemente, apesar de toda importância supracitada, até o momento de término desse trabalho, foram encontrados pouquíssimos grupos de estudo que se dedicam em avaliar as relações entre obesidade, rins e exercício, em especial o resistido. Além das escassas pesquisas a esse respeito, as diferenças metodológicas e experimentais são outros fatores limitantes para se definir conclusões confiáveis sobre essas questões.

Dessa forma, elucidar relações, mapear vias de sinalização, identificar marcadores inflamatórios sistêmicos e locais precoces, avaliar suas respectivas repercussões entre outras singularidades, são lacunas científicas a serem melhor estudadas e entendidas, a fim de futuramente, permitir possivelmente a redefinição de estratégias terapêuticas não apenas farmacológicas, mas também dietéticas e físicas no intuito de prevenção ou mesmo redução de progressão dos variados agravos renais.

O modelo de obesidade induzida no presente trabalho foi suficientemente valioso para induzir aumentos de peso bem como aumento nas concentrações de muitas moléculas e proteínas envolvidas com diferentes comorbidades associadas à obesidade e também à doença renal. As repercussões renais também puderam ser verificadas, indicando possíveis processos inflamatórios renais precoces nos animais sedentários e que tiveram ganho de massa corporal, evidenciando um possível fator de risco para esses comportamentos fisiológicos precoces. Além disso, foram encontradas importantes alterações estruturais no tecido renal de animais alimentados com ração padrão em resposta ao estímulo resistido que podem indicar um possível papel protetor na filtração renal.

A metodologia do exercício físico resistido empregado não foi eficiente como fator de mudança para a maior parte das análises realizadas nesse estudo. Apesar das evoluções em performance obtidas pelos animais, as repercussões sistêmicas tiveram resultados positivos e negativos de proteção. Uma pertinente interpretação para esses achados é que cada citocina e molécula analisada, possui seu próprio comportamento fisiológico e responde de forma

diferente sob estímulos distintos. No que diz respeito aos resultados locais, no tecido renal, o exercício resistido empregado parece ter sido especialmente protetor para a expressão de mTOR.

Face aos resultados aqui apresentados, fica evidente a necessidade de investigações futuras sobre todas as relações aqui propostas, com análises mais específicas e metodologias mais adequadas. Este estudo abre espaço para muitas novas perguntas que devem ser, futuramente, melhor estudadas e sistematizadas pela comunidade científica. Entretanto, nossos achados sugerem que este modelo seja capaz de produzir, tanto para doença quanto para intervenção, conhecimentos e possíveis benefícios futuros à saúde humana.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, J. et al. Importance of resistance training for patients after a cardiac event. *Baylor University Medical Center Proceedings*, v. 19, n. 3, p. 246-248, jul. 2006.
- AHMADIZAD, S.; HAGHIGHI, A. H.; HAMEDINIA, M. R. Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. *European Journal of Endocrinology*, v. 157, p. 625-631, 2007.
- AKCAY, A.; NGUYEN, Q.; EDELSTEIN, C. L. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators of Inflammation*, v. 2009, nov. 2009.
- ALICIC, R. Z.; PATAKOTI, R.; TUTTLE, K. R. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.*, v. 20, n. 2, p. 121-127, mar. 2013.
- ARA, I. et al. Serum free testosterone, leptin and soluble leptin receptor changes in a 6-week strength-training programme. *British Journal of Nutrition*, v. 96, p. 1053-1059, 2006.
- AYODELE, O. E.; ALEBIOSU, C. O.; SALAKO, B. L. Diabetic nephropathy - a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *Journal of the National Medical Association*, v. 96, n. 11, p. 1445-1454, nov. 2004.
- AZEVEDO, P. H. S. M. et al. Efeito de 4 semanas de treinamento resistido de alta intensidade e baixo volume na força máxima, endurance muscular e composição corporal de mulheres moderadamente treinadas. *Brazilian Journal of Biomotricity*, v. 1, n. 3, p. 77-86, 2007.
- BARAUNA, V. G. et al. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clinical Medicine & Research*, v. 5, n. 2, p. 114-120, jun. 2007.
- BAYLIS, C. Nitric oxide synthase derangements and hypertension in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, v. 21, n. 1, p. 1-6, jan. 2012.
- BELAY, M. A.; REDDY, R. C.; SYAM, B. M. The effects of combined aerobic and resistance exercise training on obese adults, Northwest Ethiopia. *Research Journal of Recent Sciences*, v. 2, n. 1, p. 59-66, jan. 2013.
- BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Clinical Research*, v. 13, p. 939-949, mai. 2005.
- BOA, B. C. S. et al. Chronic aerobic exercise associated to dietary modification improve endothelial function and eNOS expression in high fat fed hamsters. *PLoS ONE*, v. 9, n. 7, jul. 2014.
- BRANDÃO, A. F.; PINGE, M. C. M. Nitric oxide alteration in the cardiovascular function by exercise training. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 28, n. 1, p. 53-68, jan./jun. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de Ações Estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília, DF, 2011.

_____. _____. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico 2010. Brasília, DF, 2014

_____. _____. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico 2014. Brasília, DF, 2015.

BROOKS, N. et al. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *International Journal of Medical Sciences*, v. 4, n. 1, p. 19-27, 2007.

CALLE, M. C.; FERNANDEZ, M. L. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutrition Research and Practice*, v. 4, n. 4, p. 259-269, 2010.

CAPILLA, E.; NAVARRO, I. Editorial: control of adipocyte differentiation and metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, v. 6, n. 132, ago. 2015.

CASTIGLIONE, R. C. et al. Bone Marrow-derived mononuclear cells promote improvement in glomerular function in rats with early diabetic nephropathy. *Cell Physiol Biochem*, v. 32, p. 699-718, set. 2013.

CENSO DE DIÁLISE. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Department of health & human services, Atlanta, GA, 2014.

CHAUDHARY, S.; KANG, M. K.; SANDHU, J. S. The effects of aerobic versus resistance training on cardiovascular fitness in obese sedentary females. *Asian Journal of Sports Medicine*, v. 1, n. 4, p. 177-184, dez. 2010.

CHAUHAN, V. et al. The obesity epidemic and kidney disease: a literature review. *Diseases of Renal Parenchyma*, p. 45-56, mar. 2012.

CHEEMA, B. et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, v. 18, p. 1594-1601, 2007.

CHEN, G. et al. Rapamycin ameliorates kidney fibrosis by inhibiting the activation of mTOR signaling in interstitial macrophages and myofibroblasts. *PLoS ONE*, v. 7, n. 3, mar. 2012.

CHEN, J. et al. Role of mammalian target of rapamycin signaling in compensatory renal hypertrophy. *J Am Soc Nephrol*, v. 16, p. 1384-1391, 2005.

CINTI, S. The adipose organ at a glance. *Disease Models & Mechanisms*, v. 5, p. 588-594, 2012.

COHEN, B.; NOVICK, D.; RUBINSTEIN, M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science*, v. 274, n. 5290, p. 1185,1188, 1996.

DIAS, I. et al. Effects of resistance training on obese adolescents. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 47, n. 12, p. 2636-2644, dez. 2015.

DIAS, I. B. F. et al. Relationships between emerging cardiovascular risk factors, z-BMI, waist circumference and body adiposity index (BAI) on adolescents. *Clinical Endocrinology*, v. 79, p. 667-674, 2013.

DOBBS, R. et al. Overcoming obesity: an initial economic analysis. McKinsey Global Institute, nov. 2014.

DONNELLY, J. E. et al. Appropriate physical activity intervention strategies for weight regain for adults. *Official Journal of the American College of Sports Medicine*, p. 459-471, 2009.

EDDY, A. A. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, v. 283, p. F209-F220, ago. 2002.

EDDY, A. A.; FOGO, A. B. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. *J Am Soc Nephrol*, v. 17, p. 2999-3012, 2006.

EKNOYAN, G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrologia*, v. 31, n. 4, p. 397-403, 2011.

ELSEN, M.; RASCHKE, S.; ECKEL, J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *Journal of Endocrinology*, v. 222, n. 1, p. R25-R38, 2014.

ENGELI, S. et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*, v. 52, p. 942-947, abr. 2003.

ENGSTRÖM, G. et al. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes*, v. 52, p. 2097-2101, ago. 2003.

FATOUROS, I. G. et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 90, n. 11, p. 5970-5977, nov. 2005.

FISCHBECK, K. L.; RASMUSSEN, K. M. Effect of repeated reproductive cycles on maternal nutritional status, lactational performance and litter growth in ad libitum - fed and chronically food-restricted rats. *The Journal of Nutrition*, v. 117, p. 1967-1975, 1987.

FONTANA, L. et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*, v. 56, p. 1010-1013, abr. 2007.

FOSCHINI, D. et al. Treatment of obese adolescents: the influence of periodization models and ACE genotype. *Obesity*, v. 18, n. 4, p. 766-772, abr. 2010.

FOUREAUX, G.; PINTO, K. M. C.; DÂMASO, A. Efeito do consumo excessivo de oxigênio após exercício e da taxa metabólica de repouso no gasto energético. *Rev Bras Med Esporte*, v. 12, n. 6, p. 393-398, nov./dez. 2006.

- FRONTINI, A. et al. Thymus uncoupling protein 1 is exclusive to typical brown adipocytes and is not found in thymocytes. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, v. 55, n. 2, p. 183-189, 2007.
- FURUICHI, K. et al. Administration of FR167653, a new anti-inflammatory compound, prevents renal ischaemia/reperfusion injury in mice. *Nephrol Dial Transplant*, v. 17, p. 399,407, 2002.
- GO, A. S. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*, v. 351, n. 13, p. 1296-1305, set. 2004.
- GRAHAMMER, F.; WANNER, N.; HUBER, T. B. mTOR controls kidney epithelia in health and disease. *Nephrol Dial Transplant.*, v. 29, n. 1, p. i9-i18, 2014.
- GRASSMANN, A. et al. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant*, v. 20, p. 2587-2593, out. 2005.
- GUTIN, B. et al. Plasma leptina concentrations in obese children: changes during 4-mo periods with and without physical training. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 69, p. 388-394, 1999.
- GUTTIERRES, A. P. M.; MARINS, J. C. B. Os efeitos do treinamento de força sobre os fatores de risco da síndrome metabólica. *Rev Bras Epidemiol*, v. 11, n. 1, p. 147-158, 2008.
- HEBER, D. An integrative view of obesity. *Am J Clin Nutr*, v. 91, p. 280S-283S, 2010.
- HELGE, J. W. et al. The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *J Physiol*, v. 546, n. 1, p. 299-305, 2003.
- HIROSE, L. et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev.*, v. 10, p.75-90, 2004.
- HO, S. S. et al. The effect of 12 weeks of aerobic, resistance or combination exercise training on cardiovascular risk factors in the overweight and obese in a randomized trial. *BMC Public Health*, v. 12, n. 704, 2012.
- HORIGUCHI, A. et al. STAT3 inhibitor WP1066 as a novel therapeutic agent for renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, v. 102, n. 11, p. 1592-1599, 2010.
- HORNBERGER, T. A.; FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can. J. Appl. Physiol.*, v. 29, n. 1, p. 16-31, 2004.
- HORNE, L. et al. Interaction between cortisol and tumour necrosis factor with concurrent resistance and endurance training. *Clin J Sport Med.*, v. 7, n. 4, p. 247-251, out. 1997.
- HORVATH, C. M. STAT proteins and transcriptional responses to extracellular signals. *TIBS* 25, p. 496-502, out. 2000.

HOTTA, K. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, v. 20, p. 1595-1599, jun. 2000.

HSU, C. et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of Internal Medicine*, v. 144, n. 1, p. 21-28, jan. 2006.

HUANG, Y.; NOBLE, N. An unexpected role of plasminogen activator inhibitor-type 1 (PAI-1) in renal fibrosis. *Kidney International*, v. 67, p. 2502-2503, 2005.

HUH, J. Y. et al. FNDC5 and irisin in humans: I. predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, v. 61, n. 12, p. 1725-1738, 2012.

IKEZUMI, Y.; ATKINS, R. C.; NIKOLIC-PATERSON, D. J. Interferon- γ augments acute macrophage-mediated renal injury via a glucocorticoid-sensitive mechanism. *J Am Soc Nephrol*, v. 14, p. 888-898, 2003.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Ministério da Saúde. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. Rio de Janeiro, RJ, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Rio de Janeiro, RJ, 2015.

IRVING, B. A.; STILL, C. D.; ARGYROPOULOS, G. Does irisin have a bright future as a therapeutic agent in humans? *Curr Obes Rep*, v. 3, p. 235-241, 2014.

JOHANSEN, K. L. et al. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, v. 17, p. 2307-2314, 2006.

JOHANSEN, K. L. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol*, v. 18, p. 1845-1854, 2007.

JÚNIOR, J. E. R. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*, v. 26, n. 3, p. 1-3, ago. 2004.

KAMBHAM, N. et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney International*, v. 59, p. 1498-1509, 2001.

KANALEY, J. A. et al. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *International Journal of Obesity*, v. 25, p. 1474-1480, 2001.

KASAPIS, C.; THOMPSON, P. D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 45, n. 10, p. 1563-1569, mai. 2005.

KINSEY, G. R.; OKUSA, M. D. Role of leukocytes in the pathogenesis of acute kidney injury. *Critical Care*, v. 16, n. 214, 2012.

KLAHR, S. The role of nitric oxide in hypertension and renal disease progression. *Nephrol Dial Transplant*, v. 16, p. 60-62, 2001.

KLIMCAKOVA, E. et al. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 91, n. 12, p. 5107-5112, dez. 2006.

KLUTH, D. C.; ERWIG, L.; REES, A. J. Multiple facets of macrophages in renal injury. *Kidney International*, v. 66, p. 542-557, 2004.

KOHL, H. W. et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet*, v. 380, p. 294-305, jul. 2012.

KOSHIMURA, J. et al. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 316, p. 165-169, 2004.

KRIZ, W.; BANKIR, L. A standard nomenclature for structures of the kidney. *Kidney International*, v. 33, p. 1-7, 1988.

KURATSUNE, M. et al. Signal transducer and activator of transcription 3 involvement in the development of renal interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *Nephrology*, v. 12, n. 6, p. 565-571, dez. 2007.

LAKSHMAN, R. et al. Childhood obesity. *Circulation*, v. 126, n. 14, p. 1770-1779, out. 2012.

LATHAM, N.; LIU, C. Strength training in older adults: the benefits for osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.*, v. 26, n. 3, p. 445-459, ago. 2010.

LAU, P. W. C. et al. Effects of short-term resistance training on serum leptin levels in obese adolescents. *J Exerc Sci Fit*, v. 8, n. 1, p. 54-60, 2010.

LEE, C.; INOKI, K.; GUAN, K. mTOR pathway as a target in tissue hypertrophy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 47, n. 7, 2007.

LEITE, R. D. et al. Effects of ovariectomy and resistance training on lipid content in skeletal muscle, liver, and heart; fat depots; and lipid profile. *Appl Physiol Nutr Metab.*, v. 34, n. 6, p. 1079-1086, dez. 2009.

LEITE, R. D. et al. Resistance training may concomitantly benefit body composition, blood pressure and muscle MMP-2 activity on the left ventricle of high-fat fed diet rats. *Metabolism Clinical and Experimental*, v. 62, n. 10, p. 1477-1484, out. 2013.

LI, L. et al. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN- γ -mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 120, n. 1, p. 331-342, jan. 2010.

LIDELL, M. E.; BETZ, M. J.; ENERBÄCK, S. Two types of brown adipose tissue in humans. *Adipocyte*, v. 3, n. 1, p. 63-66, 2014.

LIEBERTHAL, W. et al. Rapamycin impairs recovery from acute renal failure: role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, v. 281, p. F693-F706, out. 2001.

LIEBERTHAL, W.; LEVINE, J. S. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J Am Soc Nephrol*, v. 20, p. 2493-2502, 2009.

LIM, C. P. et al. Cytokine profiling and Stat3 phosphorylation in epithelial-mesenchymal interactions between keloid keratinocytes and fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 129, p. 851-861, 2009.

LLOYD, C. M. et al. RANTES and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) play an important role in the inflammatory phase of crescentic nephritis, but only MCP-1 is involved in crescent formation and interstitial fibrosis. *J. Exp. Med.*, v. 185, n. 7, p. 1371-1380, abr. 1997.

LUZ, M. A. *Diferentes treinamentos resistidos para o controle ponderal em ratos*. Criciúma, SC, 2013.

MACÊDO, D.; SILVA, M. S. Efeitos dos programas de exercícios aeróbio e resistido na redução da gordura abdominal de mulheres obesas. *R. bras. Ci. e Mov*, v. 17, n. 4, p. 47-54, 2009.

MANCINI, M. C. et al. *Tratado de obesidade*. Itapevi, SP: ed. Grupo Editorial Nacional, 2010.

MARS, M. et al. Fasting leptin and appetite responses induced by a 4-day 65%-energy-restricted diet. *International Journal of Obesity*, v. 30, p. 122-128, 2006.

MATOBA, K. et al. Rho-kinase mediates TNF- α -induced MCP-1 expression via p38 MAPK signaling pathway in mesangial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 402, p. 725-730, 2010.

MATOZINHOS, F. P. et al. Distribuição espacial da obesidade em área urbana no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 9, p. 2779-2786, 2015.

MATSUBARA, T. et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metabolism*, v. 15, p. 38-50, jan. 2012.

MCLAUGHLIN, T. et al. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 96, n. 11, p. E1756-E1760, nov. 2011.

MOINUDDIN, I.; LEEHEY, D. J. A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, v. 15, n. 1, p. 83-96, jan. 2008.

MOKDAD, A. H. et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, v. 289, n. 1, p. 76-79, 2003.

MOLL, S. et al. LPS induces major changes in the extracellular proteolytic balance in the murine kidney. *Kidney International*, v. 45, n. 2, p. 500-508, fev. 1994.

MORENO, M.; MORENO-NAVARRETE, J. M.; FERNÁNDEZ-REAL, J. M. Irisina: ¿transmisor de mensajes del Olimpo? *Clin Invest Arterioscl.*, v. 26, n. 3, p. 140-146, 2014.

MORENO-NAVARRETE, J. M. et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 98, n. 4, p. E769-E778, abr. 2013.

MUNSHI, R. et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, v. 22, n. 1, p. 165-175, 2011.

NAKAMAKI, S. et al. Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Experimental Biology and Medicine*, v. 236, p. 614-620, mai. 2011.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. Kidney disease statistics for the United States. Bethesda, MD, 2015.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*, v. 39, 2002.

NEDERGAARD, J.; BENGTSSON, T.; CANNON, B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 293, p. E444-E452, ago. 2007.

NEVES, C.; RIBEIRO, V.; MIRA, W. Efeitos de programas de exercícios combinados (endurance e resistido) sobre a composição corporal e controle ponderal. *Sociedade e Cultura*, abr. 2009.

NINDL, B. C. et al. Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 34, n. 4, p. 608-613, 2002.

OGATA, H. et al. Loss of SOCS3 in the liver promotes fibrosis by enhancing STAT3-mediated TGF- β 1 production. *Oncogene*, v. 25, p. 2520-2530, 2006.

OGAWA, K. et al. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators of Inflammation*, v. 2010, 2010.

OLDROYD, S. D. et al. Interferon- γ inhibits experimental renal fibrosis. *Kidney International*, v. 56, p. 2116-2127, 1999.

OLIVEIRA, F. B. et al. Análise do efeito da obesidade sobre as propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório por oscilações forçadas. *Pulmão RJ*, v. 15, n. 4, p. 219-223, 2006.

- ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. *Rev Med*, v. 89, n. 1, p. 21-31, 2010.
- OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, v. 11, n. 2, p. 85-97, fev. 2011.
- OUCHI, N. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, v. 21, n. 28, p. 2473-2476, dez. 1999.
- PAES, S. T.; MARINS, J. C. B.; ANDREAZZI, A. E. Efeitos metabólicos do exercício físico na obesidade infantil: uma visão atual. *Rev Paul Pediatr.*, v. 33, n. 1, p. 122-129, 2015.
- PANG, M. et al. A novel STAT3 inhibitor, S3L-201, attenuates renal interstitial fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney International*, v. 78, p. 257-268, 2010.
- PANVELOSKI-COSTA, A. C. et al. Treinamento resistido reduz inflamação em músculo esquelético e melhora a sensibilidade à insulina periférica em ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 55, n. 2, p. 155-163, 2011.
- PARK, J. H.; HUR, W.; LEE, S. B. Intricate transcriptional networks of classical brown and beige fat cells. *Frontiers in Endocrinology*, v. 6, n. 124, p. 1-7, ago. 2015.
- PASMAN, W. J.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S.; SARIS, W. H. M. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol.*, v. 274, p. E280-E286, 1998.
- PEAKE, J. M. et al. Systemic inflammatory responses to maximal versus submaximal lengthening contractions of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev.*, v. 12, p. 72-85, 2006.
- PEREIRA, C.; CHEHTER, E. Z. Impulsividade na obesidade: questões conceituais e metodológicas. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*, Rio de Janeiro, RJ, v. 63, n. 1, p. 100-110, 2011.
- PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.*, v. 98, p. 1154-1162, abr. 2005.
- PI-SUNYER, X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med.*, v. 121, n. 6, p. 21-33, nov. 2009.
- PINHEIRO, A. R. O.; FREITAS, S. F. T.; CORSO, A. C. T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev. Nutr.*, Campinas, SP, v. 17, n. 4, p. 523-533, out./ dez. 2004.
- PINHEIRO, A. R. et al. Beneficial effects of physical exercise on hypertension and cardiovascular adverse remodeling of diet-induced obese rats. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, v. 17, n. 5, p. 365-375, jun. 2007.
- PISCHON, T. et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 20, p. 2105-2120, nov. 2008.

POLITO, M. D.; FARINATTI, P. T. V. Comportamento da pressão arterial após exercícios contra-resistência: uma revisão sistemática sobre variáveis determinantes e possíveis mecanismos. *Rev Bras Med Esporte*, v. 12, n. 6, p. 386-392, nov./dez. 2006.

RALL, L. C. et al. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 28, n. 11, p. 1356-1365, nov. 1996.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *The Journal of Nutrition*, v. 123, p. 1939-1951, 1993.

REROLLE, J. et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis. *Kidney International*, v. 58, p. 1841-1850, 2000.

ROCA-RIVADA, A. et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS ONE*, v. 8, n. 4, 2013.

RONTI, T.; LUPATTELLI, G.; MANNARINO, E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 64, n. 4, p. 355-365, abr. 2006.

ROPELLE, E. R. et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKK β and ER stress inhibition. *PLoS Biology*, v. 8, n. 8, ago. 2010.

ROSSI, F. E. et al. Effect of combined aerobic and resistance training in body composition of obese postmenopausal women. *Matriz*, Rio Claro, SP, v. 21, n. 1, p. 61-67, jan./mar. 2015.

RÜSTER, C.; WOLF, G. Adipokines promote chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, v. 28, p. iv8-iv14, 2013.

SALLES, B. F. et al. Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med*, v. 31, p. 441-450, abr. 2010.

SCHENA, F. P.; GESUALDO, L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, v. 16, p. S30-S33, 2005

SCHÜNKE, M. et al. Prometheus - Atlas de anatomia - Pescoço e órgãos internos. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 2007.

SEALE, P. et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 1, p. 96-105, jan. 2011.

SEGERER, S.; NELSON, P. J.; SCHLONDÖRFF, D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol*, v. 11, p. 152-176, 2000.

SENE-FIORESE, M. et al. Efficiency of intermittent exercise on adiposity and fatty liver in rats fed with high-fat diet. *Obesity*, v. 16, n. 10, p. 2217-2222, out. 2008.

- SHANKAR, A. et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int.*, v. 80, n. 11, p. 1231-1238, dez. 2011.
- SHARMA, K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney International*, v. 76, p. 145-148, 2009.
- SHARMA, K. et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 118, n. 5, p. 1645-1656, mai. 2008.
- SOUZA, M. V. C. et al. Resistance training improves body composition and increases matrix metalloproteinase 2 activity in biceps and gastrocnemius muscles of diet-induced obese rats. *Clinics*, v. 69, n. 4, p. 265-270, 2014.
- SPERETTA, G. F. F. et al. The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. *Clinics*, v. 67, n. 12, p. 1469-1477, 2012.
- STEMMER, K. et al. High-fat-diet-induced obesity causes an inflammatory and tumor-promoting microenvironment in the rat kidney. *Dis Model Mech*, v. 5, n. 5, p. 627-635, set. 2012.
- TALBOT, J. J. et al. Polycystin-1 regulates STAT activity by a dual mechanism. *PNAS*, v. 108, n. 19, p. 7985-7990, mai. 2011.
- TALEBI-GARAKANI, E.; SAFARZADE, A. Resistance training decreases serum inflammatory markers in diabetic rats. *Endocrine*, v. 43, n. 3, p. 564-570, jun. 2013.
- TESCH, G. H. et al. Intrinsic renal cells are the major source of interleukin-1 β synthesis in normal and diseased rat kidney. *Nephrol Dial Transplant*, v. 12, p. 1109-1115, 1997.
- THOMPSON, D. et al. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev*, v. 92, p. 157-191, jan. 2012.
- TIMMONS, J. A. et al. Is irisin a human exercise gene? *Nature*, v. 488, p. E9-E11, ago. 2012.
- TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, v. 92, p. 347-355, 2004.
- TRØSEID, M. et al. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal*, v. 25, p. 349-355, 2004.
- UCHIDA, M. C. et al. Effect of bench press exercise intensity on muscle soreness and inflammatory mediators. *Journal of Sports Sciences*, v. 27, n. 5, p. 499-507, mar. 2009.
- VIEDT, C.; ORTH, S. R. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? *Nephrol Dial Transplant*, v. 17, p. 2043-2047, 2002.

- WANG, J. Effects of exercise training and detraining on cutaneous microvascular function in man: the regulatory role of endothelium-dependent dilation in skin vasculature. *European Journal of Applied Physiology*, v. 93, n. 4, p. 429-434, jan. 2005.
- WEIMBS, T.; TALBOT, J. J. STAT3 signaling in polycystic kidney disease. *Drug Discov Today Dis Mech.*, v. 10, n. 3-4, p. e113-e118, dez. 2013.
- WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 112, n. 12, p. 1796-1808, dez. 2003.
- WEN, M. et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLOS ONE*, v. 8, n. 5, mai. 2013.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Noncommunicable diseases country profiles. 2014.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Media centre, n. 311, jan. 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. What are the health consequences of being overweight? Online Q&A, mar. 2013.
- XU, Y. et al. Different expression of the plasminogen activation system in renal thrombotic microangiopathy and the normal human kidney. *Kidney International*, v. 50, p. 2011-2019, 1996.
- YANG, S. et al. Association of serum irisin and body composition with chronic kidney disease in obese Chinese adults: a cross-sectional study. *BMC Nephrology*, v. 16, n. 16, 2015.
- ZHANG, J. et al. Type 1 angiotensin receptors on macrophages ameliorate IL-1 receptor-mediated kidney fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 124, n. 5, p. 2198-2203, mai. 2014.
- ZELMANOVITZ, T. et al. Diabetic nephropathy. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 1, n. 10, 2009.
- ZINGARETTI, M. C. et al. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *The FASEB Journal*, v. 23, p. 3113-3120, set. 2009.
- ZOCCALI, C. et al. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney International*, v. 63, n. 84, p. S98-S102, mai. 2003.
- ZOICO, E. et al. Adipocytokines, fat distribution, and insulin resistance in elderly men and women. *Journal of Gerontology*, v. 59A, n. 9, p. 935-939, 2004.

Effects of Resistance Training on Obese Adolescents

INGRID DIAS¹, PAULO FARINATTI^{2,3}, MARIA DAS GRAÇAS COELHO DE SOUZA¹, DIOGO PIRES MANHANINI^{1,2}, ERICK BALTHAZAR^{1,2}, DIEGO LEONARDO SIMPLICIO DANTAS^{1,2}, EDUARDO HENRIQUE DE ANDRADE PINTO¹, ELIETE BOUSKELA¹, and LUIZ GUILHERME KRAEMER-AGUIAR^{1,4}

¹Laboratory for Clinical and Experimental Research on Vascular Biology, Biomedical Center, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, BRAZIL; ²Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, BRAZIL; ³Physical Activity Sciences Graduate Program, Salgado de Oliveira University, Niterói, Rio de Janeiro, BRAZIL; and ⁴Obesity Unit, Policlínica Piquet Carneiro, Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, BRAZIL

ABSTRACT

DIAS, I., P. FARINATTI, M. D. G. C. DE SOUZA, D. P. MANHANINI, E. BALTHAZAR, D. L. S. DANTAS, E. H. DE ANDRADE PINTO, E. BOUSKELA, AND L. G. KRAEMER-AGUIAR. Effects of Resistance Training on Obese Adolescents. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 47, No. 12, pp. 2636–2644, 2015. **Purpose:** The effects of resistance training (RT) alone upon endothelial function, metabolic and hemodynamic profiles, physical fitness, body composition, and inflammatory biomarkers in nondiabetic obese adolescents were investigated. **Methods:** Adolescents were assigned into nonobese control (CG, $n = 20$; 14.7 ± 1.4 yr) and obese (OB, $n = 24$; 14.1 ± 1.0 yr) groups. Muscle and skin endothelial reactivity, body composition, at-office and 24-h ambulatory blood pressure, metabolic profile, adipocytokines, aerobic and strength fitness were assessed before and after 12 wk of RT (CG, only at admission). **Results:** After RT, body mass did not change in OB, but significant reductions in body fat (1.6%; $P = 0.01$), waist circumference (2.9%; $P < 0.001$), waist-to-hip ratio (3.3%; $P < 0.001$), homeostasis model assessment for insulin resistance (15.4%; $P = 0.02$), endothelin-1 (14.2%; $P = 0.04$), and fibrinogen (6.9%; $P = 0.03$) were found. Both at-office and ambulatory blood pressure decreased, whereas skin endothelium-dependent vasodilation (32%; $P = 0.02$), $\dot{V}O_2$ (14.3%; $P = 0.04$), and HR (5.3%; $P = 0.04$) during submaximal exercise and isokinetic strength (extension, 21.3%; flexion, 29.9%; $P < 0.0001$) increased. Forearm vascular conductance increased at rest (28.1%; $P = 0.03$) and during postocclusive reactive hyperemia (25.2%; $P = 0.02$). After RT differences between CG and OB at admission were no longer detected for most outcomes. **Conclusions:** RT alone improved endothelial function, hemodynamic and metabolic profiles, body composition, and physical fitness in nondiabetic obese adolescents regardless of changes in body mass. **Key Words:** RESISTANCE EXERCISE, VASCULAR FUNCTION, LOW-GRADE INFLAMMATION, OBESITY

Childhood obesity has increased dramatically in the last decades, being associated with metabolic disorders and increasing risk of cardiovascular disease (CVD) in adulthood, which has been attributed to a premature atherosclerotic process (24). Endothelial dysfunction is an early marker of atherosclerosis, being acknowledged to be associated with risk factors such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypercholesterolemia, and hypertension (40). Strategies to reduce risk exposure include early detection and improvement of endothelial dysfunction, especially at younger ages.

Regular physical exercise improves endothelial function by increasing the bioavailability of nitric oxide (NO) (8), and aerobic training has been recommended to reduce cardiovascular risk in adults (26) and children (38). However, evidence suggests that muscular fitness would be an independent marker of prevalence and mortality because of CVD and metabolic syndrome (MS) (18). Hence, specific strategies to increase strength and muscle mass, such as dynamic resistance training (RT), might help in decreasing cardiovascular risk and have been recommended as complementary to aerobic exercise in obese adults (11).

There is evidence that in distinct adiposity states, RT may induce long-term anti-inflammatory effects (31). Notwithstanding, there is a lack of research about isolated effects of RT on endothelial function and inflammatory biomarkers in obese adolescents. In most cases, the few available studies investigated the combined effects of resistance and aerobic trainings (e.g., concurrent training) (19,42). It is unclear whether isolated RT might improve endothelial and inflammation risk markers for CVD. Given the limited success of obese subjects in other kinds of activity as endurance and team sports (23), RT could be an alternative strategy to increase adherence to physical activity (39).

Address for correspondence: Luiz Guilherme Kraemer-Aguiar, Ph.D., M.D., Endocrinology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Rio de Janeiro State University, 20550-013, Rio de Janeiro, Brazil; E-mail: gkraemer@ig.com.br.
Submitted for publication January 2015.
Accepted for publication May 2015.

0195-9131/15/4712-2636/0
MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®
Copyright © 2015 by the American College of Sports Medicine
DOI: 10.1249/MSS.0000000000000705

In brief, RT programs should be further investigated with regard to different outcomes related to cardiovascular risk. The aim of this study was to investigate the effects of a supervised RT program on endothelial function, metabolic and hemodynamic profiles, inflammatory biomarkers, body composition, and physical fitness in nondiabetic obese adolescents. We hypothesized that RT alone would improve these markers, irrespective of changes in body weight.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects. Forty-four adolescents (24 girls; body mass index (BMI), $20.6 \pm 2.4 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) participated in the study and were classified according to SD scores for BMI (z-BMI). Local ethics committee approved the study (CAE: 0165.0.228.000-09), and a written informed consent was provided by subjects' parents or legal guardians. Inclusion criteria were as follows: age between 13 and 17 yr and pubertal maturation level from 3 to 5 according to the Tanner scale. Exclusion criteria were as follows: 1) z-BMI from 1 to 2 (overweight but not obese), 2) T2DM, nephropathy, or hypertension, 3) smoking or use of any medication for weight, glucose, or blood pressure control, and 4) self-reported regular physical activity $>45 \text{ min}\cdot\text{wk}^{-1}$, besides curricular physical education.

Study design. Initially, subjects completed a screening for physical activity and clinical status. Arterial hypertension, MS, and T2DM were diagnosed according to the Eighth Joint National Committee (17), International Diabetes Federation (46), and American Diabetes Association (1) criteria, respectively. After laboratory tests for eligibility, subjects were assigned to groups according to z-BMI: obese (OB, z-BMI from 2 to 3) and controls (CG, z-BMI -2 to 1).

Baseline assessment included the following variables: anthropometric—BMI, z-BMI, waist circumference (WC), and body composition; hemodynamic—at-office systolic and diastolic blood pressures (SBP/DBP) and 24-h ambulatory BP measurement (ABPM-24); laboratorial—lipids, glucose metabolism, and adipocytokines; endothelial function at skin and muscle sites; physical fitness—strength and aerobic submaximal capacity. Subsequently, only OB underwent a 12-wk RT program and performed postintervention measurements. All tests (before and after intervention) were applied in the same period of the day. Subjects were instructed to keep their regular activities, avoiding major lifestyle changes. At the end of the experiment, volunteers were referred for treatment at the outpatients care unit.

RT program. The RT protocol included one to three sets of exercises for all major muscle groups, performed in the following order: chest and leg press, low row, leg extension, seated bilateral cable row, leg and arm curls, leg adduction, triceps extension, leg abduction, plantarflexion, and push-ups. RT was performed on a circuit training format without rest interval between sets and exercises. The first 2 wk was dedicated to adaptation to training and learning of movements.

The 12-wk program was performed three times per week at nonconsecutive days, totaling 36 sessions with duration of 30–40 min each.

Ten-repetition maximum tests (10RM) were applied to determine the training workloads for all exercises. The loads corresponding to 10RM were determined 48–72 h before the first training session and reassessed at the end of the second and sixth weeks of intervention to ensure an accurate exercise prescription. RT progression was based on available recommendations for strength training in adolescents (13), as follows: one set of 10–15 repetitions with 50%–70% 10RM in the first 2 wk, two sets of eight to 12 repetitions with 60%–80% 10RM from weeks 3 to 6, and three sets of six to 10 reps with 70%–85% 10RM from weeks 7 to 12. Subjects attending less than 90% of RT sessions were considered as noncompleters. All exercise sessions were supervised by the same trained physical education professional.

Anthropometry. The same trained examiner performed the following measures: body mass (kg), height (m), and waist and hip circumferences (cm). Waist-to-hip ratio (WHR) and BMI were calculated. SD scores for BMI were obtained from growth charts of the National Center for Health Statistics/World Health Organization (Anthroplus 1.0.3, Geneva, Switzerland).

At-office and 24-h ABPM and HR. At-office SBP and DBP were assessed following available recommendations (32) by means of a semiautomatic device (G'Tech; Onbo Electronics™, Shenzhen, Guangdong, China). The 24-h ABPM and HR were measured each 30 min by automatic noninvasive ambulatory monitor (SpaceLabs™ Medical, Redmond, WA). Recordings were analyzed for daytime (0600 to 2200), night (2200 to 0600), and 24 h, using the ABP Report Management System Software (version 2.00.09).

Body composition. The following body fractions were determined by dual energy x-ray absorptiometry (Hologic 4500A; Hologic™, Bedford, MA): lean body mass and fat content (9). The amount of fat was expressed in absolute (kg) and relative (%) terms. Variables analyzed in this study were total body fat (%), central fat (%), android fat distribution (%), and lean/fat mass (kg).

Muscle microvascular reactivity. Forearm blood flow (FBF) was noninvasively assessed at the left arm using venous occlusion plethysmography (EC-6; Hokanson™, Bellevue, WA) with the subject in supine position (20). A mercury-filled strain-gauge was placed on the maximal diameter of the upper third of the forearm with two inflatable cuffs on the arm and wrist. The average of four cycles was used to determine resting FBF ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ per 100-mL tissue). FBF during postocclusive reactive hyperemia (PORH) was used to assess endothelial-dependent vasodilation after 3-min arterial occlusion and normalized as flow per unit of BP to estimate forearm vascular conductance (FVC).

Skin microvascular reactivity. The skin microcirculation is an accessible vascular bed for which dysfunction correlates with markers of CVD (34). Net red blood cell flux (in arbitrary units (PU)) was measured after acclimatization

TABLE 1. Clinical, laboratorial, and body composition characteristics in normal weight (CG) and obese adolescents (OB), at baseline and postintervention.

	CG (n = 20)	OB (n = 24)	
		Baseline	Postintervention
Clinical characteristics			
Age (yr)	14.7 ± 1.4	14.1 ± 1.0	—
Height (m)	1.65 ± 0.1	1.66 ± 0.1	—
Tanner stage	—	—	—
Female (PH;B)	4.0 (4.0–5.0); 4.0 (3.0–4.0)	4.0 (3.2–5.0); 4.0 (4.5–5.0)	—
Male (PH;G)	4.0 (3.0–4.0); 4.0 (3.0–5.0)	4.0 (3.0–4.0); 4.0 (4.0–4.0)	—
Body mass (kg)	56.1 ± 10.0	87.8 ± 11.3*	87.2 ± 11.5*
WC (cm)	72.4 ± 7.9	103.9 ± 8.9*	100.9 ± 9.4***
Hip circumference (cm)	87.0 ± 7.7	111.9 ± 7.9*	111.8 ± 8.6*
WHR	0.83 ± 0.07	0.93 ± 0.06*	0.90 ± 0.07***
BMI (kg·m ⁻²)	20.6 ± 2.4	32.1 ± 3.6*	31.7 ± 3.7*
z-BMI	0.5 ± 0.2	2.6 ± 0.3*	2.6 ± 0.4*
SBP (mm Hg)	109.7 ± 11.5	122.4 ± 9.1*	110.1 ± 8.3**
DBP (mm Hg)	65.3 ± 5.9	76.1 ± 7.1*	69.0 ± 6.4**
Laboratorial characteristics			
FPG (mg·dL ⁻¹)	84.3 ± 5.7	84.7 ± 4.1	85.4 ± 4.1
Insulin (mU·mL ⁻¹)	7.0 (5.2–11.5)	25.5 (17.2–36.5)*	21.5 (16.7–33.2)*****
HOMA-IR	1.4 (1.0–2.3)	5.2 (3.7–7.4)*	4.4 (3.6–6.9)*****
Postload PG	95.6 ± 21.1	105.8 ± 25.3	98.1 ± 25.3
Total cholesterol (mg·dL ⁻¹)	138.5 (124.5–178.8)	159.5 (139.3–181.3)	152.0 (136.8–185.5)
HDL-c (mg·dL ⁻¹)	49.0 (45.2–57.0)	41.5 (35.2–50.2)****	42.0 (32.7–52.7)
LDL-c (mg·dL ⁻¹)	85.8 ± 26.1	95.2 ± 22.0	94.5 ± 25.7
Triglycerides (mg·dL ⁻¹)	66.6 ± 28.2	93.0 ± 47.8****	81.7 ± 29.2
Fibrinogen (mg·dL ⁻¹)	276.0 (255.0–315.3)	421.0 (387.3–447.5)*	392.0 (354.8–444.8)*****
MS diagnosis (%)	0	16.6****	0*****
Body composition			
Total fat (%)	24.3 ± 7.6	44.6 ± 4.3*	43.9 ± 4.1*****
Central fat (%)	22.1 ± 9.2	47.8 ± 4.2*	46.8 ± 4.5*****
Android fat distribution (%)	24.8 ± 12.4	56.4 ± 4.5*	55.1 ± 5.2*****
Lean mass (kg)	40.5 ± 7.4	46.9 ± 7.3*	46.6 ± 7.3*
Fat mass (kg)	13.2 ± 5.2	37.4 ± 6.4*	36.9 ± 6.7*

Data are expressed as means ± SD or medians (first to third).

*Significant difference compared with CG group, $P < 0.001$.

**Significant difference compared with OB group (baseline), $P < 0.001$.

***Significant difference compared with OB group (baseline), $P < 0.01$.

****Significant difference compared with CG group, $P < 0.05$.

*****Significant difference compared with CG group, $P < 0.01$.

*****Significant difference compared with OB group (baseline), $P < 0.05$.

B, breast; BMI, body mass index; DBP, at-office diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; G, genitalia (categorical data; expressed as medians and first and third quartiles); HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; MS, metabolic syndrome; PH, pubic hair; SBP, at-office systolic blood pressure; WHR, waist-to-hip ratio; z-BMI, standard deviation score for BMI.

central and android fats, and lean and fat masses) characteristics were detected.

After the intervention, improvements were observed in OB for WC ($P < 0.0001$) and WHR ($P < 0.0001$), without any change in absolute lean ($P = 0.89$) and fat mass ($P = 0.55$). In addition, the percent body fat (total, $P = 0.01$; central, $P = 0.006$; and android, $P = 0.008$) were reduced after training, albeit remaining higher in OB versus CG ($P < 0.05$). At-office BP decreased after intervention in OB ($P < 0.05$), becoming similar to CG. Percent subjects with diagnosis of MS significantly reduced (16.6% vs 0%) after RT ($P = 0.03$). Accordingly, insulin levels ($P = 0.008$), HOMA-IR ($P = 0.02$), and fibrinogen ($P = 0.03$) also decreased after training.

Physical fitness and ABPM-24 h variables. Table 2 depicts the results obtained for isokinetic and submaximal aerobic tests as well as for ABPM-24 h. At admission, work fatigue during knee extension and flexion as well as $\dot{V}O_2$ and HR at 30 W were higher in OB versus those in CG. Differences of SBP or DBP during ABPM-24 h were not detected, but HR measured at day and night was higher in OB versus those in CG. The RT induced favorable

adaptations in peak torque (extension, $P = 0.004$; flexion, $P = 0.006$), total work (extension, $P = 0.02$; flexion, $P = 0.045$); $\dot{V}O_2$ at 30 W ($P = 0.04$), and HR at 30 W ($P = 0.04$) in OB. Exercise intervention significantly decreased SBP and DBP measured by ABPM-24 h in OB (except during sleep).

Muscle/skin microvascular reactivity and inflammatory biomarkers. Table 3 presents data for microvascular reactivity and inflammatory biomarkers. At admission, CG showed higher FVC at rest ($P = 0.03$) and during PORH ($P = 0.02$) versus OB. On the other hand, OB exhibited higher leptin ($P < 0.0001$), IL-6 ($P < 0.0001$), and NEFA ($P = 0.02$) but lower adiponectin levels ($P = 0.006$). After RT, an increase of endothelial-dependent vasodilation ($P = 0.02$) was observed in OB whereas endothelial-independent vasodilation remained unaltered ($P = 0.79$). With regard to microvascular reactivity, the FVC at rest ($P = 0.03$) and during PORH ($P = 0.02$) were improved in OB after RT. Consequently, FVC at rest ($P = 0.74$) and during PORH ($P = 0.66$) became similar in OB and CG. A significant change in NEFA was not detected in OB ($P = 0.63$), but values in OB and CG became similar after training ($P = 0.12$). Only ET-1 significantly decreased after RT in OB ($P = 0.04$).

TABLE 2. Physical fitness characteristics and ABPM-24 h in normal weight (CG) and obese adolescents (OB) at baseline and postintervention.

	CG (n = 20)	OB (n = 24)	
		Baseline	Postintervention
Physical fitness characteristics			
Peak torque extension (N·m)	151.1 ± 44.9	145.8 ± 23.5	185.2 ± 32.0***
Peak torque flexion (N·m)	85.6 ± 28.6	91.3 ± 19.8	130.3 ± 44.3***
Total work extension (J)	1376.4 ± 377.5	1363.5 ± 297.1	1405.4 ± 275.5****
Total work flexion (J)	697.12 ± 267.7	714.7 ± 234.4	737.6 ± 210.2****
Work fatigue extension (%)	11.2 ± 13.1	14.9 ± 9.9*	16.5 ± 9.5*
Work fatigue flexion (%)	20.6 ± 13.7	25.9 ± 14.9*	29.5 ± 8.1*
VO ₂ at 30 W (L·min ⁻¹)	0.5 ± 0.2	0.8 ± 0.3*	0.7 ± 0.2****
HR at 30 W (bpm)	121 ± 10	129 ± 11*	123 ± 14****
ABPM-24 h (mm Hg)			
SBP all time	118.3 ± 9.2	121.7 ± 8.1	118.9 ± 8.3***
SBP daytime	120.8 ± 10.2	125.0 ± 8.9	121.8 ± 9.2***
SBP nighttime	112.7 ± 9.3	114.5 ± 7.5	112.9 ± 7.8
DBP all time	69.1 ± 7.2	69.6 ± 5.1	67.2 ± 5.2***
DBP daytime	72.2 ± 8.6	73.9 ± 6.5	70.2 ± 5.8***
DBP nighttime	62.8 ± 6.8	60.4 ± 4.2	60.9 ± 6.2
MAP all time	87.3 ± 6.4	88.0 ± 5.9	85.8 ± 5.7***
MAP daytime	89.8 ± 7.8	91.7 ± 6.9	88.6 ± 6.0***
MAP nighttime	81.6 ± 7.0	82.8 ± 6.0	76.2 ± 10.1
HR all time (bpm)	77.7 ± 6.8	85.6 ± 8.2****	80.1 ± 7.3****
HR daytime (bpm)	81.5 ± 7.4	89.8 ± 9.2****	84.5 ± 6.0***
HR nighttime (bpm)	68.8 ± 7.5	77.2 ± 7.5****	72.0 ± 8.2***

Data are expressed as means ± SD.

*Significant difference compared with CG, $P < 0.05$.

**Significant difference compared with OB (baseline), $P < 0.001$.

***Significant difference compared with OB (baseline), $P < 0.05$.

****Significant difference compared with CG, $P < 0.01$.

*****Significant difference compared with OB (baseline), $P < 0.01$.

*****Significant difference compared with CG, $P < 0.001$.

ABPM, ambulatory blood pressure measurement; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; SBP, systolic blood pressure; VO₂, oxygen uptake.

Correlation analysis. The reduction in percent total body fat significantly correlated with the decrease in WC ($r = 0.42$; $P = 0.04$) and fibrinogen levels ($r = 0.52$; $P = 0.01$). WC was the only anthropometric index that correlated with at-office SBP ($r = 0.46$; $P = 0.01$). The variation in insulin was related to changes in percent central fat ($r = 0.47$; $P = 0.03$), at-office DBP ($r = 0.57$; $P = 0.01$), and mean arterial pressure (MAP) ($r = 0.50$; $P = 0.02$) during daytime measured by ABPM-24. Changes in HOMA-IR

showed significant association with variations in DBP ($r = 0.60$; $P < 0.01$) and MAP ($r = 0.58$; $P < 0.01$) during daytime and with DBP ($r = 0.47$; $P = 0.03$) and MAP ($r = 0.46$; $P = 0.03$) during all day. No significant association was found between changes in endothelium-dependent vasodilation and SBP ($r = -0.26$; $P = 0.20$) or DBP ($r = -0.25$; $P = 0.22$). In addition, significant correlations between changes in cardiorespiratory fitness (VO₂ at 30 W) or isokinetic strength (peak torque at extension and flexion) versus

TABLE 3. Muscle and skin microvascular blood flow and inflammatory biomarkers in normal weight (CG) and obese adolescents (OB) at baseline and postintervention.

	CG (n = 20)	OB (n = 24)	
		Baseline	Postintervention
Skin microvascular blood flow			
Iontophoresis (%)			
ACh	1050 (667–1595)	1234 (707–1649)	1805 (1078–2206)*
SNP	1598 (1136–1959)	1735 (1322–2015)	1529 (1086–2884)
Muscle microvascular blood flow			
FVC at resting (FBF per mm Hg)	24.8 (18.4–40.0)	18.2 (13.0–24.8)**	25.2 (16.3–37.3)*
FVC during PORH (FBF per mm Hg)	79.7 (60.8–97.7)	63.7 (54.6–66.9)**	85.0 (50.3–111.1)*
Inflammatory biomarkers			
Leptin (pg·mL ⁻¹)	3.858 (1.297–9.239)	39.010 (22.710–50.060)***	35.400 (18.780–52.320)***
IL-6 (pg·mL ⁻¹)	0.6 (0.5–1.0)	1.4 (0.9–2.3)***	1.6 (1.2–2.4)***
Resistin (ng·mL ⁻¹)	5.6 (4.5–8.2)	7.3 (5.6–8.6)	7.1 (6.0–9.3)
TNF- α (pg·mL ⁻¹)	1.8 (1.2–2.7)	1.8 (1.2–2.7)	1.8 (1.2–2.7)
Adiponectin (ng·mL ⁻¹)	10.150 (4.848–13.840)	5.119 (3.110–7.763)***	5.125 (3.025–7.167)***
ET-1 (pg·mL ⁻¹)	1.6 (1.2–2.2)	1.3 (1.0–1.5)	1.2 (1.0–1.4)*
NEFA (mM)	0.40 (0.26–0.54)	0.48 (0.35–0.70)**	0.40 (0.26–0.54)
C-reactive protein (mg·dL ⁻¹)	276.0 (255.0–315.3)	421.0 (387.3–447.5)***	392.0 (354.8–444.8)*****

Data are expressed as medians (first to third).

*Significant difference compared with OB group (baseline), $P < 0.05$.

**Significant difference compared with CG group, $P < 0.05$.

***Significant difference compared with CG group, $P < 0.001$.

****Significant difference compared with CG group, $P < 0.01$.

ACh, acetylcholine; ET-1, endothelin-1; fbf, forearm blood flow; FVC, forearm vascular conductance; IL-6, interleukin-6; NEFA, nonesterified fatty acids; TNF- α , tumoral necrosis factor- α ; SNP, sodium nitroprusside.

microvascular reactivity or hemodynamic data (reflected by FVC and BP) could not be detected ($P > 0.05$).

DISCUSSION

The present investigation is the first to demonstrate that an isolated RT program can improve endothelial-dependent microvascular reactivity at muscle and skin sites in nondiabetic obese adolescents, with potential favorable effects on systemic endothelial function (35). Further positive results were as follows: 1) decreased BP, ET-1, and fibrinogen levels, 2) increased cardiorespiratory efficiency during submaximal exercise and muscular strength, and 3) improved body composition and distribution. It is also important to mention that after chronic RT, the body mass in OB did not change whereas the percent of subjects diagnosed with MS significantly reduced probably because of improved insulin sensitivity. Altogether, our findings have originally shown that RT alone improved the physical fitness and reduced cardiovascular and metabolic risk profiles in a group of nondiabetic obese adolescents.

The $\dot{V}O_2$ and mean HR during submaximal exercise decreased in OB after training, suggesting an improvement in cardiovascular efficiency (6). With regard to the isokinetic test, the peak torque represents muscle's maximum strength capability. On the other hand, the total work and work fatigue are related to the muscle's capability to maintain torque throughout the whole test. The peak torque was similar between controls and obese adolescents and increased in OB after training.

Because the total work is in great extent affected by the peak torque, as anticipated, no differences were found between CG and OB at baseline, whereas an increase in overall muscle work capacity was detected in the obese adolescents after RT. The work fatigue is calculated by the ratio between work produced in the first and last third of a given bout of repetitions. In our study, this marker was somewhat higher in OB versus that in CG and remained relatively stable after RT. In theory, as subjects improve their muscle function, the work in the first and last thirds of a set should become more equal (13,33). However, this can be influenced by the maximal strength and consistency of muscle contraction during the test (7,33). For instance, when the peak torque and total work increase, there is more room for differences between the first and last thirds of sets and the average work fatigue might stabilize or even increase. Furthermore, if the subject does not perform a consistent effort, the work completed in the first third may be less than the work in the last third—this is not unusual in subjects not used to maximal effort or discomfort, which was perhaps the case of our sample. Anyway, our findings suggest that RT was able to improve the muscle strength and work capacity of obese adolescents but not necessarily their capacity to maintain the total work across successive sets.

Obesity is related to the atherosclerotic process, and endothelial dysfunction is a premature and surrogate marker of

this process. Previous research showed that aerobic and concurrent training (aerobic plus RT) may improve endothelial function and blood flow in overweight and obese adolescents, irrespective of changes in lipid profile (44), body composition (42), and percentage body fat (27). Possibly, these findings are secondary to increased shear stress during exercise, which upregulates endothelial NO synthase expression (22). However, the specific effects of isolated RT in respect of endothelial function remain unclear, particularly in nondiabetic obese adolescents. The present study provides essential information on this issue.

The effects of regular exercise on reducing obesity-related vascular dysfunction may involve several pathways. It is likely that chronic exercise increases not only shear stress but also angiogenesis and blood flow, thereby reducing hypoxia and associated inflammation even at the adipose tissue (45). In this scenario, there is evidence suggesting that RT can be effective to improve vascular function in healthy adult patients, adult patients with hypercholesterolemia, and adult patients with heart failure (2,30,36). Our results suggest that beneficial vascular adaptations due to RT, expressed by increased FVC at rest and during PORH, also occur in nondiabetic obese adolescents.

The cutaneous microcirculation might be viewed as a model to easily and noninvasively assess overall microvascular function. In our study, isolated RT potentiated endothelium-dependent but not -independent vasodilation in OB. Previous studies about the effects of RT on skin microvascular reactivity have mostly investigated adults with T2DM, but the number of trials is limited and their results are mixed. Actually, available reports claimed that either an improvement (3) or no change (4) of endothelium-dependent vasodilation would be induced by RT.

The absence of a nonexercise control group might limit speculation and inferences related to the effect of RT upon the endothelial-dependent vasodilation. However, previous research has indicated that vasodilation capacity may be improved by aerobic exercise (15,25), particularly endothelial-dependent vasodilation (25). It is therefore acknowledged that chronic exercise would have beneficial effects on vasodilation capacity, at least in obese adults (25) and adults with hypertension (15). However, no previous study had until now demonstrated that the endothelial-dependent vasodilation capacity might also respond favorably to isolated RT. Furthermore, this is the first trial showing that this important marker of cardiovascular risk may be improved even in adolescents, which is evidently useful information in the context of early prevention of CVD in obese young populations.

In young individuals, it could be expected that endothelium-independent vasodilation was not impaired at baseline. Hence, there would be limited room for improvement due to chronic exercise because structural damage at the muscle layer of vessels would not be present yet (28). Most likely, damage caused by metabolic disturbances as a result of obesity at this age would occur at a functional level, which would be reflected by changes in endothelium-dependent vasodilation. Considering

that beneficial adaptations to vascular health due to a relatively short-term RT intervention would be probably induced by increased shear stress (41), this might help explain why improvement was detected only in endothelium-dependent reactivity. Furthermore, it is worth mentioning that endothelium-independent vasodilation was similar in OB and CG groups at baseline. These data reinforce the premise that in our sample of obese adolescents, changes due to training would be more likely to occur in endothelium-dependent than endothelium-independent vasodilation.

At microcirculatory level, pathways involved on vessel relaxation are influenced not only by NO but also by prostaglandins and endothelium-derived hyperpolarizing factor (34). The exact pathway underlying the endothelial response to RT remains unknown and warrants further investigations. At skin level, the exact action of iontophoretic ACh also remains controversial (34). Although ACh effects on NO synthase are well defined, at skin, the cyclooxygenase-dependent pathway may have also influenced our findings (4). On the other hand, FVC during PORH tested at muscle site is probably NO-dependent, which reinforces that RT was indeed capable to induce beneficial effects on endothelium-dependent pathway.

In the current investigation, decreases in SBP and DBP were found in assessments performed during consultation (at-office BP) and during 24 h (AMBP 24 h). Few studies investigated the chronic effects of isolated RT on BP, at least one of them suggesting that moderate RT would be able to reduce BP in sedentary adults with normal BP or hypertension (5). A possible reason for the benefits of RT on BP would be an increase in endothelium-dependent vasodilation combined with reduced chronic inflammation (2,30). Our data partially confirmed this possibility, as along with the improvement in endothelium-dependent vasodilation, there was a decrease in ET-1 levels.

Data about the effects of RT on ET-1 and on fibrinogen are still limited. In obese and insulin-resistant subjects, endothelium-derived peptide ET-1 acts as vasoconstrictor. Insulin resistance is involved in the pathophysiology of endothelial dysfunction and also hypertension (40). Previous research has shown that ET-1 regulates glucose metabolism via receptor-dependent mechanisms in insulin-resistant subjects (37). Therefore, it could be speculated that the presently observed effects of RT on insulin sensitivity might have had a role not only in reducing ET-1 but also in lowering BP. Furthermore, a reduction of fibrinogen levels after RT was detected, which correlated with changes in percent body fat. The fibrinogen is acknowledged to affect blood coagulation, platelet aggregation, and endothelial function (12). For that reason, it is feasible to think that the reduction of fibrinogen levels induced by RT could have provoked some beneficial effect on endothelial function. NEFA levels did not change after RT but became similar in CG and OB after training, which might also reflect improved insulin sensitivity.

Chronic low-grade inflammation associated with central obesity may increase insulin resistance (14,16). There is

evidence showing that RT can be effective in reducing central obesity in adults (18). With regard to children, a recent review suggested that RT of moderate intensity can induce favorable effects on body composition (10). Van Der Heijden et al. (43) showed improvements in strength, lean body mass, and hepatic insulin sensitivity after 3 months of RT in obese adolescents. More recently, Lee et al. (21) showed that RT was capable to prevent weight gain and reduce abdominal fat, intrahepatic lipid content, and insulin sensitivity in obese male adolescents. Our results concur with some of these findings, including weight gain prevention, increased insulin sensitivity, and improved fat distribution, expressed by reduced WC, WHR, and percent central fat.

The main limitation of this study is the lack of a non-exercise obese control group. It must be acknowledged that some of testing procedures applied in OB may have led to overestimation of the training impact because aspects related to learning effects could not be controlled. The imbalance of females and males in CG and OB might also be considered as a limitation of the study. If both groups were tested before versus after intervention, this difference could result in important bias. However, because we tested only OB at postintervention with special emphasis on intragroup comparison, the potential bias due to such imbalance was probably minimized.

Other potential sources of bias are the absence of objective data about the diet and leisure time spent with physical activities. However, it must be noted that specific recommendations have been given in the sense that habitual activities and diet should be kept and that any kind of additional physical training was forbidden during the experiment. Furthermore, indirect measures of insulin resistance, such as HOMA-IR and fasting insulin, also have moderate correlation with clamp techniques, limiting inferences about insulin sensitivity. Maximal exercise testing to determine the actual aerobic capacity would also be desirable. However, the present sample was composed by extremely sedentary adolescents and the choice of evaluating the submaximal instead of maximal exercise capacity was justified to avoid a potential "ceiling effect" when assessing $\dot{V}O_{2max}$ because of early peripheral fatigue. Finally, mechanistic insights into NO-dependent pathway for endothelial responses to RT could be more specifically addressed if nitrite levels at baseline and postintervention have been assessed.

In conclusion, a 12-wk RT program alone was capable to improve the endothelial function, hemodynamic and metabolic profiles, body composition, and physical fitness in a cohort of nondiabetic obese adolescents. No change in body mass was found, showing that weight gain was at least prevented. These findings suggest that the effects induced by RT were independent of changes in body mass. These results warrant further investigation about the potential effects of RT on risk factors for cardiovascular and metabolic disease in obese children and reinforce the idea that this type of exercise can be an alternative for exercise programs designed to prevent and treat obesity in this population.

This study was supported by grants from the National Council for Scientific and Technologic Development and Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support in the State of Rio de Janeiro.

The clinical trial registration for this study is as follows: NCT01692314. The authors have no competing interests. The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine.

REFERENCES

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(1 Suppl):S14–80.
- Brooks NJ, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci*. 2006;4(1):19–27.
- Cohen ND, Dustan DW, Robinson C, Vulikh E, Zimmet PZ, Shaw JE. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(3):405–11.
- Colberg SR, Parson HK, Nunnold T, Herriot MT, Vinik AI. Effect of an 8-week resistance training program on cutaneous perfusion in type 2 diabetes. *Microvasc Res*. 2006;71(2):121–7.
- Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005;23(2):251–9.
- Cunha FA, Midgley AW, Monteiro WD, Farinatti PT. Influence of Cardiopulmonary exercise testing protocol and resting VO(2) assessment on %HR(max), %HRR, %VO(2max) and %VO(2)R relationships. *Int J Sports Med*. 2010;31(5):319–26.
- Davies GI, Heiderscheit B, Brinks K. Test interpretation. In: Brown LE, editor. *Isokinetics in Human Performance*. Champaign (IL): Human Kinetics 2000:3–24.
- Delp MD, Laughlin MH. Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise. *Acta Physiol Scand*. 1998;162(3):411–9.
- Dias I, Panazzolo DG, Marques MF, et al. Relationships between emerging cardiovascular risk factors, z-BMI, waist circumference and body adiposity index (BAI) on adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(5):667–74.
- Dietz PS, Hoffmann S, Lachtermann E, Simon P. Influence of exclusive resistance training on body composition and cardiovascular risk factors in overweight or obese children: a systematic review. *Obes Facts*. 2012;5(4):546–60.
- Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK, American College of Sports Medicine. Position Stand: appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(7):459–71.
- Ernst E, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc Med*. 1997;2(3):115–25.
- Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res*. 2009; (5 Suppl):S60–79.
- Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6(6):424–31.
- Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100(11):1194–202.
- Hunter GR, Bryan DR, Wetzstein CJ, Zuckerman PA, Bamman MM. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(6):1023–8.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20.
- Katzmarzyk PT, Craig CL. Musculoskeletal fitness and risk of mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(5):740–4.
- Kim ES, Im JA, Kim KC, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(12):3023–30.
- Kraemer-Aguiar LG, Bahia LR, Villela N. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1083–9.
- Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2012; 61(11):2787–95.
- Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 1). *Sports Med*. 2008;38(12):1009–24.
- Lloyd RS, Faigenbaum AD, Stone MH, et al. Position statement on youth resistance training: the 2014 International Consensus. *Br J Sports Med*. 2014;48(7):498–505.
- McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105(23):2712–8.
- Mestek ML, Westby CM, Van Guilder GP, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Regular aerobic exercise, without weight loss, improves endothelium-dependent vasodilation in overweight and obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(8):1667–9.
- Metkus TS, Baughman KL, Thompson PD. Exercise prescription and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2010;121(23):2601–4.
- Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1865–70.
- Montero D, Walther G, Perez-Martin A, et al. Effects of a lifestyle program on vascular reactivity in macro- and microcirculation in severely obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3): 1019–26.
- Noonan V, Dean E. Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Phys Ther*. 2000;80(8):782–807.
- Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(6): 996–1003.
- Phillips MD, Patrizi RM, Cheek DJ, Wooten JS, Barbee JJ, Mitchell JB. Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2012; 44(11):2099–110.
- Pickering TG, Hall JE, Appel JL, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697–716.
- Pincivero DM, Lephart SM, Karunakara RA. Reliability and precision of isokinetic strength and muscular endurance for the quadriceps and hamstrings. *Int J Sports Med*. 1997;18(2):113–7.
- Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012;19(1):47–64.

35. Sax FL, Cannon RO, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. Evidence of a generalized disorder of vascular function? *N Engl J Med*. 1987;317(22):1366–70.
36. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *J Card Fail*. 2004;10(1):21–30.
37. Shemyakin A, Salehzadeh F, Bohm F, et al. Regulation of glucose uptake by endothelin-1 in human skeletal muscle in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2359–66.
38. Shih KC, Jancikla AK, Kwok CF, Ho LT, Chou YC, Chao TY. Effects of exercise on insulin sensitivity, inflammatory cytokines, and serum tartrate resistant acid phosphatase 5a in obese Chinese male adolescents. *Metabolism*. 2010;59(1):144–51.
39. Sothern MS, Loftin JM, Udall JN, et al. Safety, feasibility, and efficacy of a resistance training program in preadolescent obese children. *Am J Med Sci*. 2000;319(6):370–5.
40. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2601–10.
41. Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension*. 2009;54(2):278–85.
42. Tjonna AE, Stolen TO, Bye A, et al. Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(4):317–26.
43. Van Der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu Z, et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(11):1973–80.
44. Watts K, Beye P, Siafarikas A, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1823–7.
45. You T, Arsenis NC, Disanzo BL, Lamonte MJ. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports Med*. 2013;43(4):243–56.
46. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369(9579):2059–61.

ANEXO - Aprovação pela Comissão de Ética Para o Cuidado e Uso de Animais Experimentais do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE BIOLOGIA ROBERTO ALCANTARA GOMES



COMISSÃO DE ÉTICA PARA O CUIDADO E USO DE ANIMAIS EXPERIMENTAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº **CEUA/060/2012** sobre “**Efeitos do treinamento resistido em ratos alimentados com dieta hiperlipídica**”, sob a responsabilidade de **Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar**, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética Para o Cuidado e Uso de Animais Experimentais do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da UERJ (CEUA), em **11/10/2012**. Este certificado expira em **11/10/2016**.

Rio de Janeiro, 11 de Outubro de 2012.

Profa. Patricia Cristina Lisboa
CEUA/IBRAG/UERJ

Prof. Israel Felzenszwalb
CEUA/IBRAG/UERJ

Prof^ª Dra. Patricia Cristina Lisboa da Silva
Prof^ª Adj. do Depto. Ciências Fisiológicas / IBRAG / UERJ
Matrícula 34765-8

/ass