

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 23/03/2019.



RODOLFO AUGUSTO TRAVAGIN MIRANDA

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE BIOMARCADORES NA
SÍNDROME METABÓLICA**

Um ensaio clínico controlado

Uma revisão sistemática e meta-análise

Presidente Prudente

2017



RODOLFO AUGUSTO TRAVAGIN MIRANDA

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE BIOMARCADORES NA
SÍNDROME METABÓLICA**

Um ensaio clínico controlado

Uma revisão sistemática e meta-análise

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP – Campus de Presidente Prudente, para a obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Jayme Netto Júnior.

FICHA CATALOGRÁFICA

Miranda, Rodolfo Augusto Travagin.

M645 e Efeitos do treinamento físico sobre biomarcadores na síndrome metabólica /
Rodolfo Augusto Travagin Miranda - Presidente Prudente : [s.n.], 2017
89 f.

Orientador: Jayme Netto Júnior

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Ciências e Tecnologia

Inclui bibliografia

1. Exercício. 2. Síndrome X Metabólica. 3. Biomarcadores. I. Netto Júnior,
Jayme. II. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e
Tecnologia. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da
Informação Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – UNESP, Campus de
Presidente Prudente.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Presidente Prudente



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de RODOLFO AUGUSTO TRAVAGIN MIRANDA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA - CÂMPUS DE PRESIDENTE PRUDENTE.

Aos 23 dias do mês de março do ano de 2017, às 14:00 horas, no(a) Anfiteatro II, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. JAYME NETTO JUNIOR - Orientador(a) do(a) Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente, Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI do(a) Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP/Presidente Prudente, Prof. Dr. FABIO DO NASCIMENTO BASTOS do(a) Departamento de Ciências Patológicas / Universidade Estadual de Londrina, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE Mestrado de RODOLFO AUGUSTO TRAVAGIN MIRANDA, intitulada **EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE BIOMARCADORES NA SÍNDROME METABÓLICA**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovado _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. JAYME NETTO JUNIOR

Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI

Prof. Dr. FABIO DO NASCIMENTO BASTOS

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Ricardo e Maria

Inês, e ao meu irmão Vitor R. T. Miranda.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a cada um que, de alguma maneira, contribuiu para que este trabalho fosse finalizado. Agradeço primeiramente a Deus, com Ele, os momentos difíceis tornaram-se suportáveis e foram essenciais para meu crescimento profissional e pessoal até aqui.

Agradeço à toda minha FAMÍLIA. Sem vocês, a Universidade seria um caminho muito mais difícil. Em especial, gostaria de deixar aqui o grande carinho e amor que sinto pelos meus pais, Ricardo Buzatto Miranda e Maria Inês Travagin Miranda, bem como meu irmão Vitor Miranda. Vocês são meu porto seguro, toda ajuda, incentivo e motivação que recebi de vocês foram essenciais para eu estar aqui hoje. Obrigado pelos finais de semana bem gordos, boêmios e divertidos que passamos juntos; com isso, com certeza pude renovar minhas energias e seguir em frente. Agradeço também aos meus avós (Maria Luiza Buzatto Miranda, Veraldo Miranda e Tereza Trinca Travagin) os quais admiro muito pela garra de cada um e espero poder dar muitas alegrias a todos. Um obrigado especial a todos os meus tios e tias, em particular, meu Tio Luiz Fernando Buzatto Miranda, o qual desde pequeno muito me incentivou e ensinou o quão importante é o conhecimento para a vida, obrigado de coração Tio Nô. Agradeço também à minha namorada, Giovana Farah, minha parceira e amiga. Obrigado pelo amor e companheirismo que me proporciona, você é essencial para mim. Por fim, não tenho palavras para agradecer a todos da minha Família.

Agradeço a cada membro do Laboratório de Fisioterapia Desportiva (LAFIDE) pela ajuda, companheirismo e lealdade que tive durante esses anos. Em especial, gostaria de agradecer aos meus companheiros diários de laboratório, Stephanie Nogueira Linares, Maria Paula de Figueiredo (Paulinha), Prof^a Franciele Marques Vanderlei, Carlos Iván Mesa e Nilton Mantovani (Juninho). Com vocês pude aprender muito, pude aprender a compartilhar os momentos de alegria e de dificuldade que cada um teve nesta etapa. Além disso, o mestrado me proporcionou grandes amigos, Carlos e Stephanie, que apesar de estarem hoje longe de mim, eu tenho a certeza que posso contar com cada um pro resto da vida, vocês foram e são especiais. Agradeço também a todos da pós graduação do nosso grupo (Aryane, Jéssica, Ítalo, Larissa, Altair, Malu, Jaqueline Santos e Allysiê), obrigado por todo companheirismo e amizade que criamos. Com todos vocês, até parece que esse Mestrado foi fácil né? Haha. Um obrigado especial também para meu amigo colombiano Santiago Maillane e os parceiros da pós, Ricardo Agostinete (Cielo) e Neto Gerosa; obrigado pelas discussões científicas diárias e toda aquela energia contagiante que vocês têm, especialmente Santiago rs. Agradeço também ao meu primeiro orientado, Leonardo Kesrouani,

com você pude ensinar o pouco que sabia e aprender muito ao final de tudo, muito obrigado pela amizade!!

Agradeço ao meu orientador, Jayme Netto Júnior. Durante esses anos tive a oportunidade de aprender imensamente com você, um orientador que tornou-se um amigo, um mestre para mim. Obrigado por tudo que, cuidadosamente, você proporcionou durante esses anos para mim. Você foi essencial para todo meu crescimento. Agradeço também ao professor Carlos Marcelo Pastre, obrigado por poder estar perto durante esses anos, sempre nos acalmando e orientando em momentos chaves. Obrigado pela oportunidade de aprender pelo menos uma “lasquinha” de todo seu conhecimento, admiro muito você! Além de vocês, gostaria de agradecer aqui cada professor do departamento de fisioterapia da FCT-UNESP que contribuiu com minha formação na pós-graduação. Em especial aos professores Fábio Lira, Luiz Carlos Vanderlei, Rafael Zambelli, Marcia Franco (Marcinha), Rômulo Araújo, Prof^a Ercy Ramos e Diego Christofaro; meu muito obrigado pelo aprendizado e incentivo desde o começo.

Agradeço todos meus amigos, em especial aos companheiros que passaram por nossa república, André Hideki, Sidney Cássio, Rafael Rubira, Luan Franzo, Wallyson Nunes, Carlos Roberto, Gabriel e XV. Com vocês pude compartilhar momentos memoráveis e que não sairão da minha memória. Agradeço especialmente ao Sidney e Hideki, os quais desde o início sempre me apoiaram muito, o que foi essencial para minha formação. Agradeço também aos meus amigos Bruno Rotoly, Guilherme Luchesi, Isabela Malaguti e tantos outros amigos de faculdade, obrigado pela lealdade e por cada momento sensacional que passamos, desde confraternizações às noites viradas (né Guilherme); com certeza tenho uma amizade indescritível de vocês. Agradeço também aos meus amigos de Olímpia – SP, Otávio e Murilo, amigos de longa data que fizeram toda diferença nos finais de semana que pude voltar; meu muito obrigado pela amizade e apoio.

Por fim, agradeço a todos que tiveram envolvido nos grupos de treinamento deste trabalho. Em especial à enfermeira Márcia do laboratório Unilab, ao Capitão Orival do corpo de bombeiros, à jornalista Natália Ferro (muito obrigado pela grande divulgação do nosso projeto nas mídias e jornais da cidade), e a todos os voluntários maravilhosos que cruzaram nosso caminho. Sem vocês este trabalho não sairia dos papéis!

Por fim, muito obrigado à todos, valeu muito a pena!

O grande sentimento que fica é Gratidão.

SUMÁRIO

Apresentação	8
Resumo	9
Abstract	10
Introdução – Contextualização do tema.....	11
Artigo 1 - A new approach of aerobic interval training improves chronic low-grade inflammation and quality of life in metabolic syndrome	15
Artigo 2 - Aerobic versus resistance training on inflammation status among patients with cardiometabolic disease: Systematic review and meta-analysis	51
Conclusões	79
Referências	80
Anexo I - Normas para publicação do periódico: <i>Journal of Science and Medicine in Sport</i>	83

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está apresentada de acordo com as normas do modelo alternativo de dissertação do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP – Campus de Presidente Prudente. O conteúdo do presente trabalho origina-se a partir da pesquisa intitulada “Efeitos do treinamento físico sobre biomarcadores na síndrome metabólica” que foi conduzida em duas etapas:

I – Ensaio clínico controlado, conduzido no Laboratório de Fisioterapia Desportiva (LAFIDE) na Faculdade de Ciências e Tecnologias FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente.

II - Revisão sistemática e meta-análise conduzida pelo aluno durante o segundo ano de mestrado stricto sensu.

Portanto, o presente material está dividido nas seguintes sessões:

- **Introdução** – para contextualização do tema.
- **Artigo 1** - A new approach of aerobic interval training improves chronic low-grade inflammation and quality of life in metabolic syndrome.
- **Artigo 2** – Aerobic versus resistance training on inflammation status among patients with cardiometabolic disease: Systematic review and meta-analysis. Em revisão pelo periódico *Journal of Science and Medicine in Sport*.
- **Referências** – utilizadas no texto de introdução ao tema.
- **Conclusões** – a partir de ambas as pesquisas realizadas

Ressalta-se que o artigo submetido ao *Journal of Science and Medicine in Sport* está apresentado de acordo com as normas do respectivo periódico.

RESUMO

Introdução: Pesquisas no âmbito de saúde recomendam a prática regular de exercício físico para o tratamento e prevenção de doenças crônico-degenerativas, com destaque para Síndrome Metabólica (Smet), um conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo II. **Objetivos:** Investigar, por meio de ensaio clínico, os efeitos de 16 semanas de uma nova abordagem de treinamento aeróbio intervalado (TAI) sobre biomarcadores sanguíneos e qualidade de vida em sujeitos com Smet; bem como, por meio de revisão sistemática e meta-análise, comparar os efeitos do treinamento aeróbio *versus* treinamento resistido sobre concentrações séricas de proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6 em população cardiometabólica. **Métodos:** Com relação ao ensaio clínico, 36 participantes diagnosticados com Smet foram alocados em grupo TAI (n=19) e grupo controle (n=17). O treinamento foi realizado três vezes por semana, durante 16 semanas, em três diferentes intensidades de trabalho: 5 semanas de intensidade leve, 4 semanas de intensidade moderada, e 4 semanas de alta intensidade. Qualidade de vida e um conjunto de biomarcadores sanguíneos foram avaliados pré e pós intervenção. Com relação à revisão sistemática, estudos foram selecionados após busca eletrônica em três bases de dados (PubMed/MEDLINE, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL) desde a data mais antiga de publicação até o dia 7 de julho de 2016. Apenas ensaios clínicos randomizados que comparasse treinamento aeróbio *versus* treinamento resistido sobre concentrações séricas de PCR foram incluídos. Além disso, era necessário que os estudos utilizassem uma população cardiometabólica, isto é, pacientes com sobrepeso, obesidade, diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica. **Resultados e conclusões:** A nova abordagem do TAI mostrou-se eficaz em reduzir níveis de inflamação crônica de baixo grau (PCR), bem como em aumentar a qualidade de vida, apenas sobre os aspectos físicos, de seus praticantes sem promover sobrecarga à nível molecular. Ainda, ao compararmos os efeitos do treinamento aeróbio *versus* treinamento resistido, por meio de meta-análise, o treinamento aeróbio demonstrou superioridade em melhorar o perfil inflamatório (fator de necrose tumoral alfa); no entanto, respostas similares foram observadas sobre os desfechos PCR e interleucina-6.

Palavras-chaves: Exercício; Síndrome X Metabólica; Inflamação; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Researches in the health context recommend regular exercise training for the treatment and prevention of chronic diseases, especially Metabolic Syndrome (MetS), a cluster of risk factors for cardiovascular diseases and type II diabetes. **Objectives:** To investigate, through a clinical trial, the effects of 16 weeks of a new approach of aerobic interval training (AIT) on blood biomarkers and quality of life in subjects with MetS; as well as, through a systematic review and meta-analysis, to compare the effects of aerobic training versus resistance training on serum concentrations of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in cardiometabolic population. **Methods:** Regarding the clinical trial, 36 participants diagnosed with MetS were allocated to the AIT group (n = 19) and the control group (n = 17). The exercise training was performed three times per week for 16 weeks, at three different workloads: 5 weeks on light intensity, four weeks on moderate intensity, and four weeks on high intensities. Quality of life and a set of blood biomarkers were measured before and after intervention. Regarding the systematic review, studies were selected after electronic search in three databases (PubMed / MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL) from the earliest date of publication until July 7, 2016. Only randomized controlled trials comparing aerobic versus resistance training on serum concentrations of CRP were included. Furthermore, studies were required to have a cardiometabolic population, that is, patients with overweight, obesity, type 2 diabetes or metabolic syndrome. **Results and conclusions:** The new approach of AIT improved chronic low-grade inflammation (CRP), as well as improving the quality of life of its practitioners without promoting overload at the molecular level. In addition, when comparing the effects of aerobic training versus resistance training, through meta-analysis, aerobic training demonstrated superiority on decreasing the inflammatory profile (tumor necrosis factor alpha); however, similar responses were observed to CRP and interleukin-6 outcomes.

Keywords: Exercise; Metabolic Syndrome X; Inflammation, Quality of life.

Introdução

Doenças crônicas, exercício físico e marcadores biológicos

A compreensão de processos patológicos que contribuem para o desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas tem sido um foco de pesquisas atuais^(1,2). O binômio inatividade física e obesidade⁽³⁾ é hoje evidenciado como principal contribuinte para doenças de alta prevalência (diabetes e infarto agudo do miocárdio), o que consequentemente aumenta o risco de morte prematura sobre a população⁽⁴⁾.

Dentre as doenças crônicas de grande impacto, a síndrome metabólica (Smet) destaca-se por ser considerada um conjunto de fatores cardiometabólicos que aumenta o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes tipo II^(4,5). Os componentes da Smet apresentados pela *International Diabetes Federation* (IDF) são atualmente compostos por alterações na pressão arterial, glicemia de jejum, perfil lipídico e obesidade abdominal⁽⁵⁾.

É relevante apontar que, fatores exógenos como o nível de atividade física⁽⁶⁾ e dieta⁽⁷⁾ (alta ingestão calórica e consumo alcoólico) estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de desordens metabólicas. Além disso, é evidenciado na literatura que o sedentarismo atua como principal contribuinte para tais desordens, uma vez que o baixo gasto calórico pode levar à obesidade abdominal⁽⁶⁾.

Neste sentido, a hipertrofia que ocorre nos adipócitos decorrente do processo de obesidade estimula a infiltração de células do sistema imune, de maneira local, resultando em produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- α), as quais possuem alcance sistêmico⁽⁸⁾. Desta forma, há comumente nestes sujeitos um aumento brando na concentração plasmática de proteínas

inflamatórias, especialmente de proteína C reativa (PCR), porém, de maneira crônica. À este processo, dá-se o nome de inflamação crônica de baixo grau⁽⁹⁾.

Evidências sugerem que o desenvolvimento de doenças crônicas pode estar associado ao processo de inflamação crônica⁽¹⁰⁻¹²⁾, comumente avaliada por meio de concentrações séricas de PCR, considerado um marcador plasmático de fase aguda e preditor para eventos cardiovasculares⁽¹³⁾.

Mediante o caráter sistêmico da inflamação crônica de baixo grau, a mesma desencadeia diferentes desordens de acordo com o tecido e sistema envolvido. Neste sentido, a liberação de proteínas pro-inflamatórias pelo tecido adiposo contribui para o desenvolvimento da resistência insulínica e diabetes tipo II⁽¹⁴⁾, enquanto que, respostas inflamatórias sobre o sistema nervoso pode contribuir para a ocorrência de doenças neurodegenerativas, como Parkinson e Alzheimer⁽¹⁵⁾. Além disso, aumentos locais e sistêmicos de citocinas pró-inflamatórias estão relacionadas com o desenvolvimento de câncer de cólon e mama⁽¹⁶⁾.

Além da presença de fatores de risco cardiovasculares e inflamação, alterações plasmáticas sobre diferentes marcadores de função e dano celular estão associados à Smet. Sobrecarga renal, dano hepático (alteração sobre enzimas de dano hepático) e estresse oxidativo compõe algumas condições que merecem atenção⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

A partir do exposto, torna-se evidente a contribuição de processos deletérios para o desenvolvimento de desordens metabólicas, tornando-se necessário medidas que possam prevenir ou atenuar a progressão das mesmas. Desta forma, programas de treinamento físico têm demonstrado ser uma estratégia efetiva e de baixo custo para tal finalidade. Nesse sentido, a prática regular do exercício físico vem sendo utilizada como parte integrativa ao tratamento de doenças crônico-degenerativas, com importantes

benefícios sobre os aspectos de força muscular, capacidade cardiorrespiratória e fatores de risco cardiometabólicos após diferentes tipos de treinamento⁽²⁰⁻²²⁾.

Dentre os métodos de maior utilização, no âmbito terapêutico, pode-se citar o treinamento resistido (TR) e modalidades de treinamento aeróbio, tais como Moderate-Intensity Continuous Training (MICT), High Intensity Interval Training (HIIT) e Sprint Interval Training (SIT)^(20,23). Embora a recomendação tradicional de exercício físico seja de no mínimo 150 minutos semanais⁽²⁴⁾ (entre 30 à 60 min de intensidade moderada, 5 vezes por semana), recomenda-se volumes entre 200 e 300 min semanais, afim de obter-se melhores resultados para o tratamento da obesidade⁽²⁵⁾.

No entanto, ensaios utilizando exercícios aeróbios de alta intensidade, e de curta duração, têm apresentado ganhos similares e até superiores ao MICT⁽²⁶⁾. No estudo de Gillen *et al*⁽²³⁾ compararam os efeitos de 12 semanas de SIT (3 x 20 segundos; intensidade supra máxima; duração de aproximadamente 10 min/sessão) versus MICT (aproximadamente 70% FC_{max}, duração média de 50 min/sessão) em homens sedentários (IMC = 26±6kg/m²). Como resultado, os grupos apresentaram melhora de mesma extensão sobre sensibilidade insulínica, VO₂_{pico} e conteúdo mitocondrial no músculoesquelético.

No mesmo sentido, Weston *et al*⁽²⁰⁾ verificaram superioridade, estatisticamente significativa, do HIIT (aproximadamente o dobro de ganho) quando comparado ao MICT sobre capacidade cardiorrespiratória (VO₂_{pico}) em indivíduos não saudáveis – obesidade, diabetes, Smet e outras. Destaca-se ainda que o protocolo de HIIT mais utilizado era caracterizado por 4 séries de 4 minutos entre 85-95% FC_{pico}, e recuperação ativa de 3 minutos entre 60-70% FC_{pico} (aproximadamente 25 min/sessão). Desta maneira, evidencia-se treinamentos aeróbicos de alta intensidade como uma estratégia tempo-

eficiente para controle e melhora do estado de saúde, o que pode ser transposto para prevenção das doenças crônicas.

Com relação à utilização do TR, em um amplo estudo de revisão sistemática com meta-análise, Lemes *et al*⁽²²⁾ evidenciaram sua eficiência em reduzir a pressão arterial sistólica em aproximadamente 4.1 mm Hg em indivíduos com Smet. No entanto, o TR não alterou significativamente as variáveis de circunferência abdominal, perfil lipídico e glicose em jejum, quando comparado ao grupo controle. Os autores ainda concluem que o TR é um método efetivo para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, além de ser um método de baixo custo quando comparado à outros procedimentos.

Mediante às características e rotas metabólicas predominantes em diferentes métodos de exercício, Yang *et al*⁽²⁷⁾ compararam os efeitos do treinamento aeróbio *versus* treinamento resistido sobre hemoglobina glicada em diabéticos tipo II. Embora a comparação tenha se apresentado favorável ao treinamento aeróbio nesta meta-análise (Mean Difference = 0.18, 95% CI [0.01, 0.36]), os autores relatam que esta diferença não assegura uma relevância clínica que sustente o predomínio do exercício aeróbio para o controle glicêmico.

A partir do exposto, nota-se relevante a tríade doente metabólico, marcadores biológicos e exercício físico para melhor compreender o desenvolvimento e propor tratamentos para as doenças crônicas. Vale ressaltar que, embora os métodos de treinamento resistido e aeróbio estejam amplamente abordados na literatura, os mesmos ainda merecem investigação sobre efeitos moleculares e anti-inflamatórios, afim de compreender mecanismos e métodos mais efetivos para o controle da inflamação crônica de baixo grau e, conseqüentemente, prevenir desordens à ela relacionada.

Conclusões

A nova abordagem do treinamento aeróbio intervalado mostrou-se eficaz em reduzir níveis de inflamação crônica de baixo grau, pela diminuição sérica de proteína C reativa, bem como em aumentar a qualidade de vida de seus praticantes sem promover sobrecarga à nível molecular.

Ainda, ao compararmos os efeitos do treinamento aeróbio *versus* treinamento resistido, por meio de meta-análise, o treinamento aeróbio demonstrou superioridade em melhorar o perfil inflamatório relacionado ao marcador fator de necrose tumoral alfa; no entanto, respostas similares foram observadas sobre os desfechos proteína C reativa e interleucina-6.

Referências

1. Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1445-53.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
3. Dubbert PM, Carithers T, Sumner AE, Barbour KA, Clark BL, Hall JE, et al. Obesity, physical inactivity, and risk for cardiovascular disease. *The American journal of the medical sciences*. 2002;324(3):116-26.
4. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(4):403-14.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-5.
6. Pietiläinen KH, Kaprio J, Borg P, Plasqui G, Yki-Järvinen H, Kujala UM, et al. Physical inactivity and obesity: A vicious circle. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(2):409-14.
7. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2016;53(1):52-67.
8. Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2006;57 Suppl 10:43-51.
9. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *The British Journal of Nutrition*. 2015;114(7):999-1012.

10. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama*. 1999;282(22):2131-5.
11. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013;14(3):232-44.
12. Abu-Farha M, Behbehani K, Elkum N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:76.
13. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2002;347(20):1557-65.
14. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
15. Tansey MG, Frank-Cannon TC, McCoy MK, Lee JK, Martinez TN, McAlpine FE, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: is there sufficient evidence for mechanism-based interventional therapy? *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2008;13:709-17.
16. Lin W-W, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(5):1175-83.
17. Wang J, Li X, Han X, Yang K, Liu B, Li Y, et al. Serum creatinine levels and risk of metabolic syndrome in a middle-aged and older Chinese population. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;440:177-82.
18. Mohammadi F, Qorbani M, Kelishadi R, Baygi F, Ardalan G, Taslimi M, et al. Association of cardiometabolic risk factors and hepatic enzymes in a national sample of Iranian children and adolescents: the CASPIAN-III study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(4):463-8.
19. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Lam-Franco L, Bustamante-Careaga H, Serrano-Gonzalez M, Gutierrez NG, et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obesity research & clinical practice*. 2014;8(1):e79-87.

20. Weston KS, Wisloff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2014;48(16):1227-34.
21. Stensvold D, Tjønnå AE, Skaug E-A, Aspenes S, Stølen T, Wisløff U, et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. 2010; 108(4): 804-10.
22. Lemes IR, Ferreira PH, Linares SN, Machado AF, Pastre CM, Netto JJ. Resistance training reduces systolic blood pressure in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British journal of sports medicine*. 2016.
23. Gillen JB, Martin BJ, MacInnis MJ, Skelly LE, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. Twelve Weeks of Sprint Interval Training Improves Indices of Cardiometabolic Health Similar to Traditional Endurance Training despite a Five-Fold Lower Exercise Volume and Time Commitment. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154075.
24. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, et al. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(12):2145-56.
25. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2004;10:319-24.
26. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo O, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346-54.
27. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2014;44(4):487-99