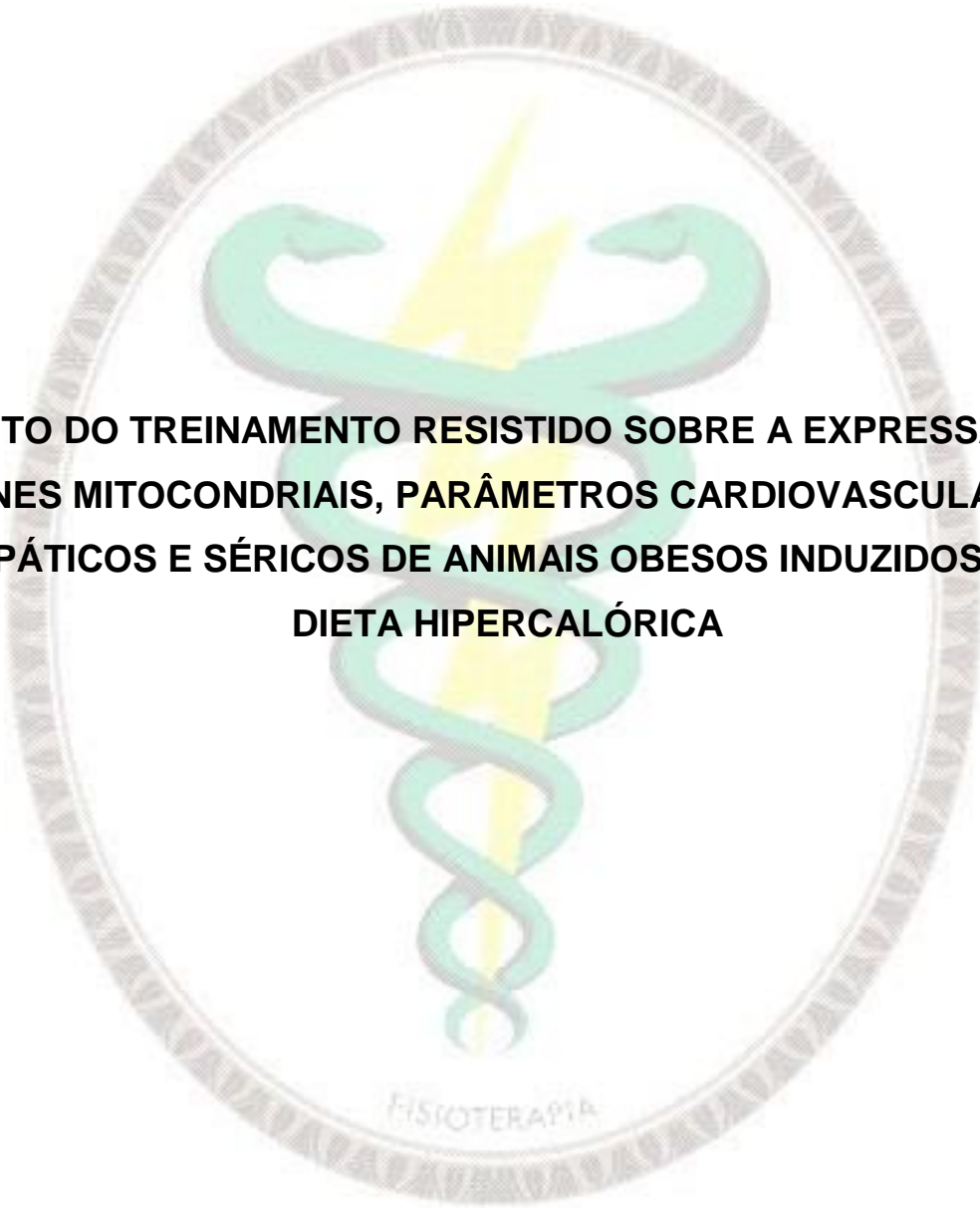


RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será
disponibilizado somente a
partir de 18/05/2019.

CAROLINE PANCERA LAURINDO



**EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A EXPRESSÃO DE
GENES MITOCONDRIAIS, PARÂMETROS CARDIOVASCULARES,
HEPÁTICOS E SÉRICOS DE ANIMAIS OBESOS INDUZIDOS POR
DIETA HIPERCALÓRICA**

**Presidente Prudente
2018**

CAROLINE PANCERA LAURINDO

**EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A EXPRESSÃO DE
GENES MITOCONDRIAIS, PARÂMETROS CARDIOVASCULARES,
HEPÁTICOS E SÉRICOS DE ANIMAIS OBESOS INDUZIDOS POR
DIETA HIPERCALÓRICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências e
Tecnologia - FCT/UNESP, campus de Presidente
Prudente, para obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Orientadora: Prof^ª. Dra. Patrícia Monteiro Seraphim

Presidente Prudente
2018

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação - Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - UNESP, Campus de Presidente Prudente

L418e Laurindo, Caroline Pancera.
Efeito do treinamento resistido sobre a expressão de genes mitocondriais, parâmetros cardiovasculares, hepáticos e séricos de animais obesos induzidos por dieta hipercalórica / Caroline Pancera Laurindo. - 2018
70 f. : il.

Orientador: Patrícia Monteiro Seraphim
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente, 2018
Inclui bibliografia

1. Obesidade. 2. Treinamento resistido. 3. Mitocôndrias. I. Laurindo, Caroline Pancera. II. Seraphim, Patrícia Monteiro. III. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia. IV. Título.

Claudia Adriana Spindola
CRB-8º/5790



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Presidente Prudente

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A EXPRESSÃO DE GENES MITOCONDRIAIS, PARÂMETROS CARDIOVASCULARES, HEPÁTICOS E SÉRICOS DE ANIMAIS OBESOS INDUZIDOS POR DIETA

AUTORA: CAROLINE PANCERA LAURINDO

ORIENTADORA: PATRICIA MONTEIRO SERAPHIM

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em FISIOTERAPIA, área: Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. PATRICIA MONTEIRO SERAPHIM
Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente

Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI
Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia / UNESP - Campus de Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. GISELE ALBORGHETTI NAI
Lab. de Anatomia Patológica / Universidade do Oeste Paulista de Presidente Prudente (Unoeste)

Presidente Prudente, 18 de maio de 2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, que me proporcionaram uma vida de estudo da qual serei eternamente grata.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida, força e saúde para reger este trabalho. Dentro disso, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte, diretamente ou indiretamente desse processo.

A minha orientadora.

Prof Dra Patrícia Monteiro Seraphim. Felizmente eu encontrei esse caminho que me trouxe até o GPFIS, onde a senhora ensinou todos os passos da pesquisa para alguém que não sabia como sair do lugar. Sua orientação me fez maior, me tornou confiante. Nos momentos tensos ou felizes, cada bronca ou risada fizeram sentido. Muito obrigada, foram dois anos de aprendizado, uma vida de cumplicidade, e oportunidades que eu jamais esquecerei. Que nossa amizade dure para sempre.

A minha família.

Meus pais serviram de base durante toda a minha vida acadêmica, todo apoio possível me foi oferecido, e cada gesto fez diferença. Espero não ter desmerecido cada esforço que fizeram. E minha irmã Giovana que mesmo longe não se fez distante. Me orgulho muito de quem está se tornando.

Aos meus amigos.

Já são 17 anos de amizade com minha melhor amiga Karen. Aprendi muito com você durante todo esse tempo. Obrigada por tudo.

Minhas amigas, Jéssica e Larissa, cuja amizade só cresce, me lembrando de que se vive melhor quando se confia. A vocês agradeço toda a compreensão, paciência e companheirismo.

Aos integrantes do GPFIS, principalmente a Ana Caroline. Demoramos para perceber que juntas éramos melhores. Ainda bem que percebemos a tempo.

A professora Gisele e funcionários do Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), que nos proporcionaram uma parceria grandiosa.

A todos, muito obrigada.

*A evolução do Homem passa, necessariamente, pela busca do conhecimento.
Para ser vitorioso é preciso ver o que não está visível.*

Sun Tzu

SUMÁRIO

<i>APRESENTAÇÃO</i>	9
<i>RESUMO</i>	10
<i>INTRODUÇÃO</i>	12
<i>ARTIGO 1</i>	14
<i>ARTIGO 2</i>	40
<i>CONCLUSÃO</i>	65
<i>REFERÊNCIAS</i>	66
<i>ANEXO 1</i>	70

APRESENTAÇÃO:

Este modelo de dissertação é referente à pesquisa: *“EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A EXPRESSÃO DE GENES MITOCONDRIAIS, PARÂMETROS CARDIOVASCULARES, HEPÁTICOS E SÉRICOS DE ANIMAIS OBESOS INDUZIDOS POR DIETA HIPERCALÓRICA”* realizada no Laboratório do Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPFIS) da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP – Presidente Prudente. De acordo com as regras do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, a presente dissertação está dividida nas seguintes sessões:

- Resumo/Abstract
- Introdução
- Artigo 1 – “O TREINAMENTO RESISTIDO AMENIZA ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E HEPÁTICAS DESENCADEADAS PELA OBESIDADE”
- Artigo 2 – “TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA MELHORA A EXPRESSÃO DE GENES DA BIOGÊNESE, FUNÇÃO E DINÂMICA MITOCONDRIAL EM RATOS OBESOS INDUZIDOS POR DIETA HIPERCALÓRICA”
- Conclusão: conclusões gerais da pesquisa.
- Referências: Referentes ao texto de Introdução.
- Anexo 1: Certificado da Comissão de ética no uso de animais (CEUA).

RESUMO

Introdução: A obesidade está ligada a progressão de doenças crônicas associadas à disfunção mitocondrial. O treinamento de resistência pode ser considerado uma abordagem válida para reversão desses fatores ainda pouco explorados na população obesa. **Objetivo:** Investigar o efeito do treinamento resistido sobre a composição corporal, colesterol e glicose circulantes, alterações cardiovasculares e hepáticas e sobre a expressão de genes do metabolismo mitocondrial de ratos obesos induzidos por dieta hipercalórica. **Métodos:** Foram utilizados 36 ratos machos Wistar, aleatoriamente separados em Controle Sedentário (CS), Controle Exercitado (CE), Obeso Sedentário (OS) e Obeso Exercitado (OE). Para os animais obesos foi ofertada uma dieta hipercalórica (D.H). O treinamento resistido (T.R) foi progressivo durante 12 semanas com base na Repetição Máxima (RM), com carga a partir de 50% até 100% PC. Os tecidos, coração, pulmão e fígado foram coletados para análise histológica, sangue para análises séricas, músculo esquelético gastrocnêmio para análise da expressão de genes pela técnica de RT-PCR e tecido adiposo para mensuração da adiposidade. Foram utilizados os testes de Anova- One Way e Kruskall Wallis. **Resultados:** O Grupo OS se destacou pela quantidade de triglicerídeos ($p < 0,0001$) e glicose circulantes ($p < 0,001$). Foi detectado aumento na espessura da artéria pulmonar e ventrículo direito (VD) no grupo OS ($p < 0,0001$). Na análise Fractal o VD apresentou diferença entre OS e CE ($p = 0,04$). Na análise de hepática, o grupo OS apresentava uma quantidade de macrófagos acima da encontrada para os demais grupos ($p < 0,0001$), além do triplo de quadros de esteatose ($p = 0,0002$). A expressão de Ppargc1a (PGC1- α) foi 4x maior no grupo CE do que no grupo OS, e 3x maior no grupo OE ($p = 0,007$) comparado ao OS. No grupo OS houve diminuição de Mfn2 ($p = 0,02$), aumento de Fis1 ($p = 0,006$), redução em ~65% na expressão de Nos3 ($p = 0,02$), e acréscimo de 60% na expressão de MnSod ($p = 0,008$) em comparação a OE. **Conclusão:** A prática de exercício resistido foi eficaz em amenizar o desenvolvimento da obesidade e suas comorbidades como dislipidemia, esteatose hepática e complicações cardiovasculares, além de manter e melhorar a expressão de genes mitocondriais.

Palavras Chave: Obesidade; Treinamento Resistido; Mitocôndrias.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is linked to the progression of chronic diseases associated to mitochondrial dysfunction. Resistance training can be considered a valid approach to reverse these factors that are still poorly explored in obese. **Objective:** To address the effect of resistive training on body composition, circulating cholesterol and glucose, cardiovascular and hepatic alterations, and on mitochondrial gene expression. Noting the role of resistance training in preventing, maintaining or increasing these factors. **Methods:** Thirty - six male Wistar rats were divided in Control Sedentary (CS), Control Exercised (CE), Obese Sedentary (OS) and Obese Exercised (OE) groups. Obese animals were offered a hypercaloric diet (HD). Resistance training (RT) was progressive for 12 weeks based on Maximum Repetition (MR), with load from 50% to 100% of BW. The tissues, heart, lung and liver were collected for histological analysis, blood for serum analysis, gastrocnemius skeletal muscle for analysis of gene expression by the RT-PCR and periepididymal adipose tissue was removed to measure adiposity level. Anova-One Way and Kruskal Wallis tests were used. **Results:** OS group was distinguished by the amount of circulating triglycerides ($p < 0.0001$) and glucose ($p < 0.001$). Increased thickness of the pulmonary artery and right ventricle (RV) in the OS group was detected ($p < 0.0001$). In the Fractal analysis the RV presented difference between OS and CE ($p = 0.04$). In hepatic analysis, the OS group had a higher amount of macrophages than the other groups ($p < 0.0001$), in addition to triple steatosis ($p = 0.0002$). The expression of Ppargc1a (PGC1- α) was 4x higher in the CE group than in the OS group, and 3x higher in the OE group ($p = 0.007$) compared to OS. There was decreased Mfn2 ($p = 0.02$), increased Fis1 ($p = 0.006$), reduced (~ 65%) Nos3 ($p = 0.02$), and 60%-increased MnSod genes expression ($p = 0.008$) compared to OE. **Conclusion:** Regular resistive training was effective in softening the development of obesity and its comorbidities, such as dyslipidemia, hepatic steatosis and cardiovascular complications, in addition to maintaining and improving the expression of mitochondrial genes.

Keywords: Obesity; Resistance Training; Mitochondria.

INTRODUÇÃO

Apesar dos diversos fatores envolvidos no desenvolvimento da Obesidade⁽¹⁾, a inatividade física⁽²⁾ e o consumo de alimentos industrializados ricos em açúcar ainda são os principais determinantes para esta doença⁽³⁾. Esse fenômeno epidêmico está ligado a progressão de doenças crônicas dependentes da nutrição, como diabetes tipo II, distúrbios cardiovasculares, doença hepática não alcoólica, resistência à insulina e a disfunção mitocondrial, que vem sendo apontada como desordem inicial para tais doenças⁽⁴⁻⁸⁾.

O exercício físico vem se destacando como uma das principais abordagens para a prevenção e reversão das alterações inclusas como consequências da adiposidade visceral⁽⁹⁾, capaz de aumentar o conteúdo mitocondrial e atividade da cadeia respiratória, efeito não encontrado em intervenções como a restrição calórica⁽¹⁰⁾.

Nesse âmbito, podemos citar o treinamento de resistência como uma abordagem válida podendo reverter a hipertrofia ventricular direita compensatória, a hipertensão pulmonar em modelo animal⁽¹¹⁾ e promover resultados satisfatórios no tratamento de pacientes com doença hepática não alcoólica⁽¹²⁾. Estudo recente indica que essa modalidade pode até mesmo diminuir a quantidade de gordura no fígado de forma mais eficiente que o treinamento aeróbio⁽¹³⁾. Quando aplicado a função mitocondrial^(14,15) foi capaz de promover ganho na expressão de proteínas envolvidas na biogênese e dinâmica mitocondrial (processos de produção e manutenção das mitocôndrias)⁽¹⁶⁾. Entretanto, tais achados ainda foram pouco explorados na crescente população exposta ao sobrepeso. Logo, o presente estudo teve como objetivo abordar o

efeito da obesidade induzida por dieta hipercalórica em marcadores de composição corporal, mudanças de colesterol e glicose circulantes, alterações cardiovasculares e hepáticas, assim como visar as alterações no metabolismo mitocondrial. Observando o papel do treinamento de resistência em prevenir, manter ou aumentar esses fatores.

CONCLUSÃO

Em suma, a ingestão de dieta hipercalórica imposta associada ao sedentarismo induziu obesidade e prejudicou a expressão de genes que atuam na Biogênese, Função e Dinâmica mitocondrial, além de induzir comorbidades, como dislipidemia, esteatose hepática e alterações cardiovasculares. Por outro lado, o treinamento resistido de 12 semanas foi eficiente em minimizar o desenvolvimento de todas estas alterações e na manutenção e/ou melhoria de expressão de genes mitocondriais importantes para o metabolismo muscular mesmo em animais que ingeriram dieta hipercalórica.

Conclui-se, portanto, que se houver ingestão de dieta hipercalórica haverá prejuízos metabólicos e teciduais no coração, no fígado, no tecido adiposo e no músculo esquelético, os quais, com o treinamento resistido, poderão ser amenizados ou evitados.

REFERÊNCIAS

1. Davis RAH, Plaisance EP, Allison DB. Complementary Hypotheses on Contributors to the Obesity Epidemic. *Obesity* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Jul 2];26(1):17–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.22071>
2. Farias E dos S, Gonçalves EM, Morcillo AM, Guerra-Júnior G, Amancio OMS, Farias E dos S, et al. Effects of programmed physical activity on body composition in post-pubertal schoolchildren. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 Jul 2];91(2):122–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755714001417>
3. Brouns F. WHO Guideline: “Sugars intake for adults and children” raises some question marks. *Agro Food Ind Hi Tech* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 2];26(4):34–6. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149782/9789241549028_eng.pdf;jsessionid=EB0FD6660F3B429F3BC6F5A2D3844282?sequence=1
4. Bhadoria A, Sahoo K, Sahoo B, Choudhury A, Sufi N, Kumar R. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 2];4(2):187. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25949965>
5. Putti R, Sica R, Migliaccio V, Lionetti L. Diet impact on Mitochondrial Bioenergetics and Dynamics. *Front Physiol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Jul 2];6(MAR):3135–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25972572>

6. Xiao YX, Lanza IR, Swain JM, Sarr MG, Nair KS, Jensen MD. Adipocyte mitochondrial function is reduced in human obesity independent of fat cell size. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Jul 2];99(2):E209-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276464>
7. Ma W, Yuan L, Yu H, Xi Y, Xiao R. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the brain of diet-induced obese rats but not in diet-resistant rats. *Life Sci* [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2018 Jul 2];110(2):53–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058918>
8. Lahera V, de las Heras N, López-Farré A, Manucha W, Ferder L. Role of Mitochondrial Dysfunction in Hypertension and Obesity [Internet]. Vol. 19, *Current Hypertension Reports*. 2017 [cited 2018 Jul 2]. p. 11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28233236>
9. Neves DR, Martins EA, Souza MVC, Silva Junior AJ. Efeitos do treinamento de força sobre o índice de percentual de gordura corporal em adultos. *Rev Bras Obesidade, Nutr e emagrecimento* [Internet]. 2015 Aug 31 [cited 2018 Jul 2];9(52):135–41. Available from: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/371>
10. Menshikova E V, Ritov VB, Fairfull L, Ferrell RE, Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 Jul 2];61(6):534–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16799133>
11. Brown MB, Neves E, Long G, Graber J, Gladish B, Wiseman A, et al. High-

- intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2018 Jul 2];312(2):R197–210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784688>
12. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Apr 21 [cited 2018 Jul 2];20(15):4382–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24764677>
 13. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Jul 2];66(1):142–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639843>
 14. Robinson MM, Dasari S, Konopka AR, Johnson ML, Manjunatha S, Esponda RR, et al. Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans. *Cell Metab* [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2018 Jul 2];25(3):581–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273480>
 15. Kim HJ, Lee HJ, So B, Son JS, Yoon D, Song W. Effect of aerobic training and resistance training on circulating irisin level and their association with change of body composition in overweight/obese adults: A pilot study.

Physiol Res [Internet]. 2016 Jun 20 [cited 2018 Jul 2];65(2):271–9.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447516>

16. Kitaoka Y, Nakazato K, Ogasawara R. Combined effects of resistance training and calorie restriction on mitochondrial fusion and fission proteins in rat skeletal muscle. J Appl Physiol [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2018 Jul 2];121(3):806–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27539498>