

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

**RESPOSTAS BIOQUÍMICAS DE MULHERES COM
SÍNDROME METABÓLICA SUBMETIDAS AO
TREINAMENTO AERÓBICO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Juliano Boufleur Farinha

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**RESPOSTAS BIOQUÍMICAS DE MULHERES COM
SÍNDROME METABÓLICA SUBMETIDAS AO
TREINAMENTO AERÓBICO**

Juliano Boufleur Farinha

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Educação Física do Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Educação Física.**

Orientador: Prof. Dr. Félix Alexandre Antunes Soares
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Lopes dos Santos

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Educação Física e Desportos
Programa de Pós-Graduação em Educação Física**

**A comissão organizadora, abaixo assinada,
Aprova a Dissertação de Mestrado**

**RESPOSTAS BIOQUÍMICAS DE MULHERES COM SÍNDROME
METABÓLICA SUBMETIDAS AO TREINAMENTO AERÓBICO**

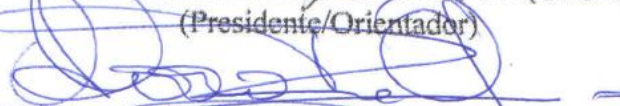
elaborada por
Juliano Bouffleur Farinha

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Educação Física

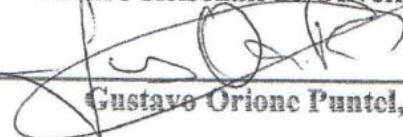
COMISSÃO EXAMINADORA:



Félix Alexandre Antunes Soares, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Alvaro Reischak de Oliveira, Dr. (UFRGS)



Gustavo Orione Puntel, Dr. (UFSM)

Luiz Fernando Freire Royes, Dr. (UFSM)

Santa Maria, 19 de fevereiro de 2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, a Deus por guiar meus passos e minhas decisões.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo amor, carinho e apoio incondicional.

À minha namorada Natália, pelo afeto e amparo de caráter ímpar.

Ao meu orientador Prof. Félix, pelas críticas construtivas e pelas condições financeiras oportunizadas para a realização desta dissertação. Em especial, agradeço-o por ter acreditado na capacidade de trabalho de um educador físico que nunca havia entrado em um laboratório de bioquímica.

À minha co-orientadora Prof^a. Daniela, pela amizade e empenho nas tentativas de solucionar problemas relacionados ao projeto, além da disponibilidade e presença constante transmitida desde minha inserção em grupos de pesquisa.

Aos colegas de pós-graduação e de laboratório, pelos auxílios práticos prestados e repassados para a realização destes e outros trabalhos, pela “parceria” e pelos conhecimentos compartilhados. Agradeço, especialmente, aos colegas Aline, Sílvio, Flávia, Nélon e Guilherme pelas colaborações prestadas.

Aos sempre solícitos funcionários do departamento de Química do CCNE da UFSM, aos da secretaria do PPGEF do CEFD e dos demais funcionários do centro desportivo. Em especial, ao funcionário “Toco” (em memória), pelas incansáveis tentativas de reparos e consertos das esteiras.

Às voluntárias participantes dos estudos que literalmente doaram seu sangue para a realização deste trabalho, pela disponibilidade e compreensão sempre que solicitadas, pelas conversas, risadas e carinho.

Ao Prof. Carlos Bolli, por disponibilizar parte de seu laboratório, bem como suportar os desconfortáveis barulhos das esteiras.

À todos os professores e pesquisadores competentes que tive a honra de conhecer e/ou trabalhar durante a caminhada científica até o momento.

Às agências que fomentam o desenvolvimento científico através do repasse das verbas dos impostos para a realização de pesquisas, projetos e para as bolsas de graduação e pós-graduação.

À todos, que de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Educação Física
Universidade Federal de Santa Maria

RESPOSTAS BIOQUÍMICAS DE MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA SUBMETIDAS AO TREINAMENTO AERÓBICO

AUTOR: JULIANO BOUFLEUR FARINHA

ORIENTADOR: FÉLIX ALEXANDRE ANTUNES SOARES

CO-ORIENTADORA: DANIELA LOPES DOS SANTOS

Local e Data da Defesa: 19 de fevereiro de 2014

O sedentarismo e as dietas hiperlipídicas estão relacionados com o surgimento da síndrome metabólica (SM), representada pela junção de fatores de risco, como obesidade abdominal, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão arterial. Atualmente, sabe-se que tanto a obesidade quanto as doenças cardiovasculares relacionadas com a presença da SM estão intimamente associadas ao estresse oxidativo e à inflamação crônica de baixo grau. Apesar de a prática regular de exercícios físicos ser considerada uma das melhores intervenções não farmacológicas para a prevenção e o tratamento da SM, poucos estudos analisaram os efeitos do treinamento aeróbico moderado (TA) isolado sobre parâmetros oxidativos, inflamatórios, antropométricos, funcionais e da qualidade de vida de mulheres com SM. Dessa forma, investigamos os efeitos de 15 semanas de TA sobre o perfil funcional, antropométrico, bioquímico e a percepção subjetiva da qualidade de vida (PSQV) (**manuscrito 1**) e o impacto de 12 semanas de TA sobre a composição corporal e marcadores sistêmicos de inflamação e de estresse oxidativo de mulheres de meia-idade com SM (**manuscrito 2**). Ambas as intervenções foram compostas por três sessões semanais de caminhadas rápidas e/ou corridas leves em esteiras, sendo que a intensidade prescrita do treinamento foi controlada através de monitores cardíacos. O TA de 15 semanas foi efetivo na diminuição das circunferências da cintura e do quadril, dos níveis de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e da atividade das enzimas mieloperoxidase e lactato desidrogenase. Além disso, observou-se um aumento da estimativa do consumo máximo de oxigênio e da flexibilidade, dos níveis de albumina e lipoproteínas de alta densidade (HDL) e maiores pontuações nos domínios de capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e aspectos sociais do questionário relacionado à PSQV. Entretanto, não foi constatada uma concomitante redução ponderal (**manuscrito 1**). Doze semanas de TA provocaram redução da quantidade total de tecido adiposo, bem como dos níveis de interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon-gama (INF- γ), produtos avançados de oxidação proteica (AOPP) e TBARS. Nesse contexto, ele causou aumento do conteúdo total de massa magra, dos níveis de interleucina-10 (IL-10) e tióis totais, apesar da manutenção dos níveis de nitritos e nitratos (NOx) (**manuscrito 2**). Assim, conclui-se que os benefícios sobre variáveis bioquímicas, antropométricas e a qualidade de vida oportunizados pela prática regular de exercícios aeróbicos não são dependentes da perda ponderal e que o treinamento aeróbico moderado modula positivamente marcadores de inflamação e estresse oxidativo e a composição corporal em mulheres de meia-idade com SM.

Palavras-chaves: Treinamento aeróbico. Síndrome metabólica. Obesidade. Inflamação. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Master Thesis on Physical Education
Graduation Program in Physical Education
Federal University of Santa Maria

BIOCHEMICAL RESPONSES TO AEROBIC TRAINING IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

AUTHOR: JULIANO BOUFLEUR FARINHA
ADVISER: FÉLIX ALEXANDRE ANTUNES SOARES
CO-ADVISER: DANIELA LOPES DOS SANTOS

Date and Place of the Defense: Santa Maria, 19th February 2014

The sedentary lifestyle and a high fat diet are related with the emergence of metabolic syndrome (MS), which is represented by the cluster of risk factors such abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. Nowadays, it is well known that both obesity and metabolic syndrome-related cardiovascular diseases are associated with oxidative stress and chronic low-grade inflammation. Considering that regular physical exercise may be considered one of the best non-pharmacological ways to MS prevention and treatment, few studies assessed the effects of moderate aerobic training (AT) alone on oxidative, inflammatory, anthropometric and functional parameters and quality of life in women with MS. Thus, it was investigated the effects of 15 weeks of AT on functional, anthropometric, biochemical profiles and the health-related quality of life (HRQOL) (**manuscript 1**) and the impact of 12 weeks of AT on body composition and systemic biomarkers of oxidative stress and inflammation in middle-aged women with MS (**manuscript 2**). Both interventions comprised three weekly sessions of brisk walking and/or jogging in treadmills, with the training intensity being controlled by heart rate monitors. The 15-week AT decreased waist and hip circumferences, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), thiobarbituric acid-reactive substances levels (TBARS) and myeloperoxidase and lactate dehydrogenase activities. Furthermore, it was observed an increasing in estimated maximal oxygen uptake and flexibility, albumin and high-density lipoprotein (HDL) levels and higher scores in physical functioning, role-physical, bodily pain, general health and social functioning domains in the HRQOL questionnaire. However, it was not found a simultaneous weight loss (**manuscript 1**). The 12-week AT provoked reductions in total body fat mass, interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon-gamma (INF- γ), advanced oxidation protein products (AOPP) and TBARS levels. In this context, AT resulted in increased total body lean mass, interleukin-10 (IL-10) and total thiol groups content levels, even with the maintenance of nitrite and nitrate (NO x) levels (**manuscript 2**). Therefore, it was concluded that biochemical, anthropometric and quality of life improved-exercise related parameters are independent of weight loss and that the moderate aerobic training positively modulates inflammation and oxidative stress biomarkers and body composition in middle-aged women with MS.

Key-words: Aerobic training. Metabolic syndrome. Obesity. Inflammation. Oxidative stress.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Síndrome metabólica.....	10
1.2 Tecido adiposo e inflamação	11
1.3 Estresse oxidativo	14
1.4 Treinamento físico aeróbico	16
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3 RESULTADOS.....	18
3.1 Manuscrito 1:.....	19
Weight loss is not mandatory for improved exercise-related parameters in women with metabolic syndrome	19
3.2 Manuscrito 2:.....	34
Responses of inflammatory and oxidative stress biomarkers to a 12-week aerobic physical training in women with metabolic syndrome	34
4 DISCUSSÃO	50
5 CONCLUSÕES	56
5.1 Perspectivas.....	56
6 REFERÊNCIAS	57
ANEXOS	64
APÊNDICES.....	69

APRESENTAÇÃO

No ítem **INTRODUÇÃO**, está descrita uma breve revisão bibliográfica sobre os principais temas trabalhados nesta dissertação.

Os resultados que fazem parte desta dissertação estão apresentados sob a forma de dois manuscritos, os quais se encontram alocados no ítem **RESULTADOS**. As seções Materiais e Métodos, Resultados e Referências encontram-se nos respectivos manuscritos científicos. Os ítems **DISCUSSÃO** e **CONCLUSÕES** da dissertação propuseram a apresentação de comentários gerais e/ou não abordados sobre os resultados compreendidos nos dois manuscritos. As **REFERÊNCIAS** se reportam somente às citações que aparecem nos ítems **INTRODUÇÃO** e **DISCUSSÃO** da dissertação.

1 INTRODUÇÃO

Cada vez mais, a população mundial tem apresentado um estilo de vida sedentário e uma excessiva ingestão calórica, afetando negativamente a saúde (BRUUNSGAARD, 2005; OTANI, 2011). A síndrome metabólica (SM), também denominada de síndrome X metabólica, quarteto mortal ou síndrome da resistência insulínica, é definida como a junção de fatores de risco inter-relacionados, incluindo obesidade abdominal, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão arterial (LAAKSONEN *et al.*, 2004; ALBERTI, ZIMMET e SHAW, 2005). Tal perfil metabólico alterado favorece a forte relação entre SM e a presença de doenças cardiovasculares (DCV), resultando em elevados gastos públicos (GORTER *et al.*, 2004). Além disso, mulheres com idade superior a 40 anos têm sido estudadas pela proximidade temporal e/ou pela ocorrência da pós-menopausa, período fisiológico na qual reduzidos níveis de estrogênio associados ao baixo nível de atividade física gera riscos cardiovasculares adicionais, como hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, estresse oxidativo e inflamação crônica (VOZAROVA *et al.*, 2002; ROGOWSKI, SHAPIRA e BERLINER, 2008; KAROLKIEWICZ *et al.*, 2009; JOHANNSEN *et al.*, 2012).

Um dos fatores diretamente relacionados com a gravidade da SM é o excesso de gordura corporal. Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo branco apresenta importantes funções endócrinas (AVOGARO e DE KREUTZENBERG, 2005) e que elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias estão relacionadas com doenças como aterosclerose e diabetes (PETERSEN e PEDERSEN, 2005). Além disso, a obesidade está relacionada com a ocorrência do estresse oxidativo, caracterizado pela produção suprafisiológica e/ou deficiente remoção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs) (HIGDON e FREI, 2003). Tal *status* oxidativo desregulado está conciliado com distúrbios hepáticos, lipídicos, renais e mal de Alzheimer e Parkinson (CAROCHO e FERREIRA, 2013).

Em meio a tantos malefícios relacionados com a SM, a prática de exercícios físicos pode ser considerada como a melhor ferramenta não farmacológica para seu tratamento (OTANI, 2011). Entre os tipos de exercício físico, o treinamento aeróbico de intensidade moderada tem sido recomendado para pacientes com SM por oportunizar diversas melhoras metabólicas e funcionais (American College of Sports Medicine, 2006). Entretanto, a grande maioria dos estudos envolvendo treinamento físico e populações obesas tem focado na análise separada de parâmetros antropométricos, fisiológicos e bioquímicos, ignorando a possível melhora da percepção subjetiva da qualidade de vida (PSQV) proporcionada pelo mesmo.

Considerando-se que mulheres com mais de 55 anos e índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² possuem uma pior PSQV do que seus pares com peso normal (JONES e SUTTON, 2008) e que melhoras na qualidade de vida de pacientes com resistência insulínica estão associadas com uma maior aderência às terapias e com um menor número de hospitalizações e uso de medicações (ZHANG *et al.*, 2007), a prática de exercícios físicos é de crescente necessidade pública.

1.1 Síndrome metabólica

Ao longo das últimas décadas, diversas instituições propuseram diferentes critérios de definição e classificação da SM, dificultando a comparação da prevalência da mesma. Entretanto, em 2009, as entidades Programa Nacional de Educação Sobre Colesterol (Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, 2002), Federação Internacional de Diabetes (ALBERTI, ZIMMET e SHAW, 2005), Organização Mundial de Saúde e a Associação Americana de Cardiologia/Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (GRUNDY *et al.*, 2005) encontraram uma classificação consensual (ALBERTI *et al.*, 2009). Dessa forma, indivíduos sul-americanos são classificados como portadores da SM ao apresentarem três ou mais das seguintes características: circunferência da cintura ≥ 80 cm nas mulheres e ≥ 90 cm nos homens, níveis sanguíneos de triglicérides ≥ 150 mg/dL ou uso de medicação antidislipidêmica, níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) ≤ 50 nas mulheres e ≤ 40 nos homens ou uso de medicação antidislipidêmica, concentrações de glicose ≥ 100 mg/dL ou uso de medicação hipoglicemiante e pressão arterial sistólica ≥ 130 e diastólica ≥ 85 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva (ALBERTI *et al.*, 2009). Destaca-se que os componentes da SM são fatores independentes para um maior risco aterosclerótico, podendo agir de maneira aditiva.

A prevalência da SM varia mundialmente conforme a faixa etária, a etnicidade da população estudada e os critérios estabelecidos para seu diagnóstico. Alguns estudos estimam que ela acometa entre 20 e 25% da população geral (DUNSTAN *et al.*, 2002), chegando a 42% entre indivíduos com mais de 60 anos (FORD, GILES e DIETZ, 2002), ao passo que a Sociedade Brasileira de Hipertensão estima que as taxas variam entre 12,4% e 28,5% em

homens, e entre 10,7% e 40,5% em mulheres (I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005). Apesar de a SM atingir crianças, adultos e idosos de ambos os sexos, sua prevalência é maior nas mulheres (FORD, GILES e DIETZ, 2002; GORTER *et al.*, 2004; I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005; LEITE *et al.*, 2007; FRANCO *et al.*, 2009).

Na patogênese da SM, resumidamente, estão incluídos a predisposição genética e os fatores de risco modificáveis como sedentarismo e a ingestão inadequada de macronutrientes (ECKEL *et al.*, 2010). Devido a sua prevalência estar intimamente relacionada com o estilo de vida sedentário, às dietas hiperlipídicas e maiores gastos públicos, intervenções capazes de prevenir ou controlar o avanço da mesma são de importância clínica. Além da prática regular de exercícios físicos e/ou acompanhamento nutricional, a farmacoterapia e até a cirurgia bariátrica em casos mais graves, têm sido utilizadas no tratamento da SM. Evidências científicas demonstram que a SM está presente em 41% dos indivíduos com doença arterial coronariana, em 47% dos casos de aneurisma da aorta abdominal, em 34% dos indivíduos com doenças cerebrovasculares e em 58% dos casos de doenças vasculares periféricas (GORTER *et al.*, 2004) e sua prevalência vem aumentando mundialmente em países industrializados e nos em desenvolvimento (OTANI, 2011). No Brasil, DCV relacionadas com a SM lideram as causas de morte, respondendo por 17% das internações de pessoas com idade entre 40 e 59 anos e 29% daquelas com mais de 60 anos (PASSOS, ASSIS e BARRETO, 2006), com o acidente vascular cerebral estando, conforme o ano e o estado do país, entre a 1ª e a 3ª principal causa de mortalidade (MENDEZ-OTERO *et al.*, 2009). Ainda, as DCV totalizam 75% dos gastos federais direcionados à saúde (PORTAL DA SAÚDE, 2013).

1.2 Tecido adiposo e inflamação

Por muitos anos, o tecido adiposo branco foi considerado apenas como um reservatório de lipídeos. Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo visceral exerce importantes funções endócrinas e imunológicas, pois adipócitos utilizam vias endócrinas (sistêmicas), parácrinas e autócrinas (locais) para secretar moléculas denominadas adipocinas (PETERSEN e PEDERSEN, 2005). Ressalta-se que apesar de muitas pessoas possuírem uma massa corporal normal e a taxa de gordura total baixa, apresentam diagnóstico para SM devido à

elevada quantidade de tecido adiposo intra-abdominal, o qual está relacionado com a ativação da cascata inflamação/estresse oxidativo (SZOSTAK e LAURANT, 2011).

Na literatura clássica, a inflamação é descrita como uma resposta normal do corpo na tentativa de combater injúrias, como queimaduras, infecções, lesões mecânicas, substâncias químicas ou disparada por uma reação imune específica, sendo característico o aparecimento local de edema, calor, dor e vermelhidão (HOTAMISLIGIL, 2006). Do mesmo modo, o aumento do fluxo sanguíneo local, da produção de prostaglandinas e proteoglicanos, da migração de células fagocitárias via circulação atraídas por quimiocinas e do extravasamento de líquidos para o espaço intersticial também configuram a inflamação (TOUMI e BEST, 2003; FERREIRA *et al.*, 2010). Essa resposta adaptativa de duração relativamente curta é crucial para o reparo tecidual e necessária também, quando relacionada às sessões de exercício físico por exemplo, pois está conectado ao processo de regeneração das estruturas danificadas (ZALDIVAR *et al.*, 2006). Enquanto que reações inflamatórias controladas são desejáveis para uma função imunológica normal, respostas inflamatórias inadequadas e prolongadas podem ser extremamente prejudiciais (YOU *et al.*, 2013).

O aumento do tamanho dos adipócitos abdominais, como ocorre nos indivíduos obesos, estimula a produção crônica de fatores quimiotáticos que estimulam o recrutamento e a infiltração tecidual de macrófagos (HOTAMISLIGIL, 2006; GLEESON *et al.*, 2011). A hipertrofia excessiva dos adipócitos viscerais também causa um severo estado de hipóxia, caracterizado pela reduzida vascularização destas células e uma predominância de macrófagos tipo 1 (M1) (GLEESON *et al.*, 2011; YOU *et al.*, 2013). Por sua vez, a decorrente apoptose dos adipócitos pode ser considerada como uma tentativa do próprio corpo em limitar a expansão dessas células e restabelecer o fluxo sanguíneo através da secreção de diversas citocinas (HOTAMISLIGIL, 2006; GLEESON *et al.*, 2011). Assim, tem sido postulado que obesos apresentam um vicioso ciclo de recrutamento de monócitos que se tornam macrófagos após migração ao tecido adiposo, produção local e sistêmica de citocinas pró-inflamatórias e de EROs. Considera-se o estado de inflamação crônica de baixo grau quando as concentrações circulantes de citocinas aumentam de duas a três vezes (WILUND, 2007), estando relacionada com diversas doenças como aterosclerose e diabetes (PETERSEN e PEDERSEN, 2005; YOU *et al.*, 2013). A inflamação crônica de baixo grau é considerada subclínica, pois não há manifestação de sintomas.

A atividade imunológica compreende a resposta inata e a resposta adaptativa. A resposta inata envolve monócitos/macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, enquanto a adaptativa, linfócitos T e B. Nesse sentido, citocinas são produzidas por células imunológicas

durante o processo de defesa do organismo (HOTAMISLIGIL, 2006; GLEESON *et al.*, 2011). Citocinas são peptídeos ou glicopeptídeos de baixo peso molecular que regulam diversas respostas imunológicas, sendo denominadas de acordo com o local em que são sintetizadas, como adipocinas ou miocinas por exemplo. Além disso, citocinas são categorizadas em interleucinas, interferons e fatores de necrose tumoral, entre outras, atuando sobre um grupo limitado de células que expressam receptores para ela, facilitando o influxo de linfócitos, monócitos, e outras células (PETERSEN e PEDERSEN, 2005; HOTAMISLIGIL, 2006; WILUND, 2007).

Dentre as principais citocinas marcadoras de inflamação, estão o fator de necrose tumoral alta (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-10 (IL-10). Estudos demonstram que o tecido adiposo visceral é a principal fonte geradora dos níveis circulantes de TNF- α e que as consequências da referida citocina sobre o metabolismo da gordura e da glicose proporcionam a conexão entre a inflamação crônica de baixo grau e a SM (LEE e PRATLEY, 2005; HOTAMISLIGIL, 2006). Já a IL-6 apresenta ação paradoxal, pois pode ser classificada tanto como pró quanto como anti-inflamatória (MATHUR e PEDERSEN, 2008; WOLSK *et al.*, 2010), estando ou não associada à resistência insulínica (PEDERSEN, 2006). Estudos também demonstram associação entre elevados níveis circulantes de IL-6 e patologias como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e incapacidade funcional (BRUUNSGAARD, 2005; ECKEL *et al.*, 2010). Entre as citocinas anti-inflamatórias, a IL-10 se destaca por inibir a produção de interleucina-1 beta (IL-1 β), TNF- α e quimiocinas e, conseqüentemente, a ativação de monócitos e linfócitos (PEDERSEN, 2006).

A aterosclerose é caracterizada pela oxidação de lipoproteínas, com destaque para as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ocasionando o acúmulo de células inflamatórias, moléculas de adesão celular e componentes fibrosos na parede arterial, acarretando a formação de células espumosas e a ruptura das placas (LIBBY, 2002). Embora a secreção desregulada de citocinas na obesidade possa ser resultado de uma maior produção de EROs, marcadores de inflamação também podem atuar como sinalizadores ao estímulo da produção de EROs em diversos tecidos (DEVRIES *et al.*, 2008), evidenciando-se uma relação sinérgica entre tais condições.

1.3 Estresse oxidativo

A obesidade também está intimamente relacionada com a ocorrência do estresse oxidativo, condição estimulada por hiperglicemia e decorrente glicação de proteínas e auto-oxidação não-enzimática da glicose, inflamação crônica, hiperleptinemia, inadequado consumo de alimentos com propriedades antioxidantes, excesso de tecido adiposo e de lipídeos na corrente sanguínea, deficiente sistema de defesa antioxidante e formação endotelial de EROs, situações normalmente presentes de forma crônica em indivíduos obesos, como os que apresentam SM (VINCENT e TAYLOR, 2006). O estresse oxidativo consiste em uma produção suprafisiológica e/ou deficiente remoção de EROs e ERNs (HIGDON e FREI, 2003; VINCENT e TAYLOR, 2006; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007). Conjuntamente, indivíduos portadores de condições inflamatórias crônicas possuem um maior risco para o desenvolvimento de diversos tipos de cânceres, pois as repetidas lesões teciduais ocasionadas pelas EROs e ERNs induzem danos ao DNA e mutação de genes que iniciam o processo da carcinogênese (IMAYAMA *et al.*, 2012).

Organismos aeróbicos requerem oxigênio (O_2), o qual é aceptor de elétrons durante o processo de oxidação dos substratos energéticos. Entretanto, o O_2 tem a forte tendência de receber somente um elétron por vez, resultando na formação do radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) (FINAUD, LAC e FILAIRE, 2006). Ressalta-se que sob condições fisiológicas normais, até 5% dos elétrons produzidos na cadeia respiratória mitocondrial resultam na formação de EROs (FINAUD, LAC e FILAIRE, 2006). Com relação ao exercício físico, postula-se que a magnitude do estresse oxidativo e do dano muscular proporcionada pela sessão de exercício não depende somente de sua intensidade absoluta, mas principalmente do nível de treinamento e decorrente grau de exaustão dos indivíduos que a realizam (VIÑA *et al.*, 2000). Dessa forma, o exercício físico pode promover a formação de EROs e/ou radicais livres através da maior atividade da cadeia respiratória (principalmente dos complexos I e III), do fenômeno de isquemia e reperfusão dos tecidos (aumento da concentração intracelular de cálcio, metabolismo dos prostanóides, conversão da xantina desidrogenase em xantina oxidase), da ativação de leucócitos em resposta aos danos musculares, da maior taxa de oxidação de hemoglobina e mioglobina, bem como através da maior produção de catecolaminas e ácido lático (DAVIES *et al.*, 1982; DI MEO e VENDITTI, 2001; COOPER *et al.*, 2002; FINAUD, LAC e FILAIRE, 2006).

EROs também são continuamente geradas através da exposição aos diversos tipos de radiação, aos poluentes do ar, ao fumo e consumo alcoólico, e desempenham funções importantes na desintoxicação de drogas, na sinalização celular, ativação de enzimas, produção do fator relaxante derivado do endotélio e no combate de agentes invasores durante os processos inflamatórios via nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase em nossos organismos (FINAUD, LAC e FILAIRE, 2006; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007). Entretanto, a produção excessiva de EROs e ERNs provoca danos a componentes lipídicos, proteicos e ao DNA, levando à morte celular quando em grande escala (FINAUD, LAC e FILAIRE, 2006). Já foi demonstrado que o estresse oxidativo está vinculado com diversas patologias: câncer, aterosclerose e acidente vascular cerebral, distúrbios hepáticos e renais, artrite reumatóide, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doenças autoimunes, distúrbios degenerativos associados com o envelhecimento e doenças de Alzheimer, Parkinson e Huntington, entre outras (RAHMAN, 2007; LU *et al.*, 2010; SINGH *et al.*, 2010; CAROCHO e FERREIRA, 2013).

Antioxidantes são substâncias que reduzem, retardam ou previnem a severidade do estresse oxidativo. Nesse sentido, o *status* oxidativo é controlado por uma ampla gama de antioxidantes não-enzimáticos como tocoferóis, caratenóides, flavonóides, ascorbato, ácido úrico, tióis e micronutrientes, e por antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx) (ELOSUA *et al.*, 2003; FINAUD, LAC e FILAIRE, 2006). A SOD catalisa a dismutação do $O_2^{\cdot-}$ em H_2O_2 , enquanto a CAT e a GPx trabalham evitando o acúmulo de H_2O_2 para que não haja a formação de radical hidroxil, contra qual não existe sistema de defesa antioxidante enzimático. Nesse contexto, foi demonstrado que a suplementação com antioxidantes pode até mesmo suprimir adaptações musculares provocadas pelas EROs geradas durante a contração muscular em sujeitos previamente sedentários submetidos ao treinamento físico (JACKSON, 2008) e que os efeitos benéficos da suplementação com vitaminas e/ou minerais na prevenção de doenças cardiovasculares e/ou cânceres são contraditórios (FORTMANN *et al.*, 2013). Dessa forma, organismos saudáveis buscam a manutenção do delicado balanço entre a produção e a neutralização das EROs e radicais livres (VINCENT e TAYLOR, 2006; CAROCHO e FERREIRA, 2013).

1.4 Treinamento físico aeróbico

Tradicionalmente, o treinamento físico aeróbico, também denominado treinamento de *endurance*, envolve diversos grupos musculares e se caracteriza pelo ritmo cíclico e prolongado, o qual depende predominantemente da energia gerada pelo sistema oxidativo, variando de acordo com a intensidade, frequência e duração, sendo regido pelos princípios do treinamento desportivo (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2006; GARCIA-LOPEZ *et al.*, 2007). Algumas das alterações musculares induzidas pelo treinamento aeróbico incluem: aumento do tamanho e do número de mitocôndrias, maior quantidade de enzimas envolvidas na beta-oxidação, no ciclo de *Krebs* e na cadeia transportadora de elétrons, bem como a proliferação de capilares (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2006). Tais processos, conjuntamente, podem aumentar a capacidade dos músculos treinados de gerar adenosina trifostato (ATP) aerobicamente antes do início do acúmulo de lactato, permitindo maiores intensidades de exercício submáximo. Sabe-se também que o treinamento de *endurance* acarreta adaptações acerca da função cardiovascular, como aumento do volume plasmático, do retorno venoso, da contratilidade miocárdica, da fração de ejeção e do débito cardíaco máximo (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2006). Além disso, o treinamento com exercícios aeróbicos promove maior atividade parassimpática e adaptações pulmonares que buscam minimizar o trabalho respiratório para uma determinada intensidade, liberando parte deste oxigênio para a musculatura ativa não respiratória (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2006).

Algumas evidências demonstram que programas de treinamento aeróbico de intensidade moderada com duração de 12 semanas são capazes de promover diversos benefícios, como modulação positiva da composição corporal e da capacidade aeróbica (YOSHIMURA *et al.*, 2011), aumento da absorção muscular de glicose estimulada pela insulina (REICHKENDLER *et al.*, 2013), aumento da atividade de enzimas antioxidantes (DE OLIVEIRA *et al.*, 2012), além de melhoras sobre a função endotelial (SCHAUN *et al.*, 2011). Entretanto, seus efeitos sobre a inflamação crônica são controversos, pois uma recente metanálise demonstrou que o treinamento físico regular não altera significativamente os níveis de marcadores inflamatórios (KELLEY e KELLEY, 2006).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Investigar os efeitos do treinamento aeróbico moderado sobre parâmetros bioquímicos, antropométricos, funcionais, de composição corporal e a qualidade de vida de mulheres com síndrome metabólica.

2.2 Objetivos Específicos

Em mulheres com síndrome metabólica:

- Estudar os efeitos do treinamento aeróbico sobre parâmetros lipídicos, glicêmicos, renais, funcionais e a percepção subjetiva da qualidade de vida;

- Investigar os efeitos do treinamento aeróbico sobre parâmetros sanguíneos inflamatórios e oxidativos e a composição corporal.

3 RESULTADOS

Os resultados que fazem parte dessa dissertação estão apresentados sob a forma de dois manuscritos, localizados neste ítem da mesma. O **manuscrito 1** foi submetido ao periódico *Biology of Sport* e o **manuscrito 2** será submetido ao periódico *Cellular Physiology and Biochemistry*.

3.1 Manuscrito 1:

Weight loss is not mandatory for improved exercise-related parameters in women with metabolic syndrome

Farinha J. B.¹, Dos Santos D. L.¹, Bard L. F.¹, De Mello F.¹, Stefanello S. T.², Courtes A. A.², Bresciani G. B.², Soares F. A. A.²

¹ Departamento de Métodos e Técnicas Desportivas, Centro de Educação Física e Desportos, Universidade Federal de Santa Maria, Brazil

² Departamento de Química, Centro de Ciência Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Brazil

Abstract

Background: Most of the studies concerning exercise training in Metabolic Syndrome (MS) populations have focused on separately analysis of anthropometric, physiological and biochemical parameters, ignoring the possible health-related quality of life (HRQOL) afforded by moderate exercise training. Thus, the aim of this study was to investigate the impact of a moderate aerobic training on functional, biochemical, and quality of life parameters in women with MS.

Methods: Fifteen untrained women (49.46 ± 8.51 years old) with 2 or more MS components performed a moderate aerobic training program during 15 weeks. Functional, biochemical and HRQOL parameters according to the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) were assessed before and after 15 weeks of training.

Results: Despite the total body weight stabilization during the training protocol, the MS patients presented decreases on waist circumference, resting heart rate, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, myeloperoxidase activity and thiobarbituric acid-reactive substances levels. Furthermore, improvements in the HRQOL questionnaire subscales of physical functioning, role-physical, bodily pain, general health and social functioning scoring were reported.

Conclusions: Despite the absence of weight loss, the moderate aerobic training induced beneficial effects on functional profile, lipoprotein, oxidative and indirect inflammatory systemic parameters and HRQOL in women with MS. In this sense, it is plausible to suggest that favorable changes in MS patients may occur before weight loss detection.

Key-words: Metabolic syndrome, women, exercise training, quality of life, weight loss absence.

INTRODUCTION

Considered the cluster of several chronic diseases, the metabolic syndrome (MS) is defined as the connection of interrelated risk factors including abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and high blood pressure [1]. This metabolic profile is highly related to a sedentary lifestyle, leading to an association among MS and cardiovascular diseases [1]. Evidences demonstrate a close link among MS, a state of chronic inflammation, and oxidative stress, which is also implicated in development of cardiovascular diseases [29]. In this line, recent evidence showed that women are more prone to present a low grade and subclinical internal inflammatory process compared to men [24].

Most of the studies concerning exercise training in obese populations have focused on the single analysis of anthropometric, physiological and/or biochemical parameters, infrequently take in consideration the possible health-related quality of life (HRQOL) afforded by physical training. In this sense, a poor HRQOL is associated with a worst performance in daily living activities [16]. Moreover, improvements in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients are associated with increases on self-management, adherence to therapies, and reduced number of hospitalizations and use of medications [30].

It is known that a moderate aerobic training may improve the maximal oxygen uptake (VO_2max) and lipid profile, decreases inflammation and oxidative stress markers, and ameliorates HRQOL parameters in overweight individuals [6, 22, 25]. These favorable changes are proved to decrease economic costs related to these health outcomes [30]. In spite of this, few studies have examined the impact of aerobic training as a single intervention to functional, biochemical, and HRQOL parameters improvements in women with MS. Therefore, the aim of this study was to investigate the impact of a moderate aerobic training on functional, anthropometric, biochemical, and HRQOL parameters on female MS patients.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Seventeen untrained women aged 49.82 ± 8.03 years old were recruited to participate in the study. Inclusion criteria for participation were (1) the presence of MS [1] 2) nonsmokers, and (3) a full medical screening with a sports science physician. The study was approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal de Santa Maria (permit

number 0032.0.243.000-07) and followed the statements of the Declaration of Helsinki and Ethical Standards in Sport and Exercise Science Research.

Study design

Before and after 15 weeks of exercise training participants underwent anthropometric measurements, flexibility test, and aerobic power testing in order to assess functional capacity. Blood sampling for serum and plasma analysis was carried out and a self-perceived quality of life questionnaire was also applied. To minimize a possible nutritional bias, participants were encouraged to maintain the habitual dietary intake during the study and filled in a 3-day diet record.

Training protocol

Training protocol was designed according to the exercise training recommendations for this specific population [2]. All training sessions were supervised and the heart rate (HR) was continuously monitored using heart rate monitors (Polar RS 400, Polar Electro Oy, Kempele, Finland). Exercise training consisted on brisk walking and/or slow jogging in a treadmill 3 days per week. Intensity was controlled across the target heart rate reserve (HRR). The training sessions started with 5 min warm-up performed on the treadmill at approximately 40% HRR and ended up with 5 min recovery and standardized stretching routine. The exercise intensity and duration ranged from 30-55 min and 50-65% of the HRR during the 15 weeks of the training protocol.

Flexibility test and anthropometric measurements

The lumbar and hamstring muscles flexibility were assessed by the sit-and-reach test before and after the training protocol. The participants sat with their feet approximately hip-wide against the testing box, kept their knees extended, placed the right hand over the left, and slowly reached forward as far as they could by sliding their hands along the measuring board [2]. The longest distance reached on three attempts was registered. After, subjects were weighed with a scale (Plenna, São Paulo, Brazil) and height measured with a stadiometer (Cardiomed, Curitiba, Brazil). Waist circumference was measured at the midpoint between the lowest rib and iliac crest, and hip circumference at the level of the greater trochanters of femur.

Blood pressure, resting heart rate and maximal aerobic capacity

The resting systolic and diastolic blood pressures were measured using a standard aneroid sphygmomanometer (BIC, Itupeva, Brazil) before and after the training protocol. The participant resting HR was measured during 5 min in the seated position and the lower value was registered. The cardiovascular fitness of participants was assessed and the maximal oxygen uptake estimated by the one-mile track walk test in a track with Olympic measures [11]. Participants were verbally encouraged to walk as fast as possible in each of the 4 laps. The measurement of perceived exertion was also monitored in each completed lap of the test with a modified Borg scale [4]. Besides, the HR and the time were recorded for each completed lap.

Blood collection and sample preparation

Blood samples were collected following a 12 h of fasting and participants were asked to avoid intense exercise 48 h before blood sampling. All blood samples were collected into 4 ml EDTA anticoagulant or serum separator tubes. Serum and plasma were separated by centrifugation at 600 x g for 15 min, and stored at -20°C for further biochemical analysis.

Biochemical assays

Serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), glucose (GL), creatinine, uric acid, urea and albumin were determined using commercially available assay kits (Labtest, Lagoa Santa, Brazil). Low-density protein (LDL) was calculated using the Friedewald equation [8]. The serum enzyme activity of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (AP) and lactate dehydrogenase (LDH) were also measured following manufacturer protocols (Labtest, Lagoa Santa, Brazil). Plasma non-protein sulfhydryl groups (NPSH) were assessed according to Elmann [7] and expressed in nmol/mg of glutathione (GSH). The formation of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) in plasma was assayed as previously described [19] and expressed in µg/dL of malondialdehyde (MDA). The plasma activity of the pro-inflammatory enzyme myeloperoxidase (MPO) was measured spectrophotometrically by a modified peroxidase-coupled assay system involving phenol, 4-aminoantipyrine and H₂O₂ [20]. The results were expressed in micromolar of quinoneimine produced at 30 min.

Quality of life

The HRQOL was assessed on a face to face interview. Participants answered the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) which was previously validated to the Brazilian population [5]. Eight subscales (physical functioning, role-physical, bodily pain, vitality, general health, general health, social functioning, role-emotional, and mental health) were calculated by standard scoring protocol [28]. Scores for each dimension range from 0 (poor state of HRQOL) to 100 (good state of HRQOL).

Dietary assessment

Participants handed a 3-day diet record, in which they were instructed to measure and record the exact amount of food and drink consumed over 2 week days and 1 weekend day in order to determine total daily caloric intake before and after the training protocol. Dietary intake was determined using dietary analysis software (Dietwin, São Paulo, Brazil).

Statistical analysis

Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Student's *t*-test for parametric and Wilcoxon Signed Rank Test for nonparametric data were used to determine significant differences between the mean for the individual response to the training protocol. A two-way ANOVA (laps vs. before and after training) was used to compare changes in the cardiorespiratory test. SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, USA) was used, and statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

From the initial sample, fifteen participants aging 49.46 ± 8.51 years old and presenting 164 ± 0.07 cm of height completed the training protocol. Table 1 shows the functional and anthropometric data related to before and after training measurements. Among the 15 participants, the adherence to the training was 87% throughout the study.

There were no differences in the body weight, BMI, systolic and diastolic blood pressures values after the intervention. However, the participants' waist and hip circumference were decreased after the training protocol ($P = 0.001$ and $P = 0.039$, respectively). The training protocol also induced decreases on the resting heart rate ($P = 0.007$). In addition, the training protocol resulted in higher levels of estimated VO_{2max} ($P =$

0.001) and lumbar and hamstring muscles flexibility ($P = 0.004$) when compared with baseline values. The exercise training decreased the serum levels of TC ($P = 0.049$), creatinine ($P = 0.001$), and urea ($P = 0.007$), while increases on HDL ($P = 0.004$), and albumin ($P = 0.043$) were found in female MS patients. The LDH activity ($P = 0.005$) was also decreased after the exercise training.

Table 1

Functional, anthropometric and biochemical characterization of the female MS patients before and after the training protocol.

Parameter	Before	After
Body Weight (kg)	86.20 ± 16.22	86.27 ± 15.80
Waist Circumference (cm)	96.30 ± 12.51	93.24 ± 11.83**
Hip Circumference (cm)	114.77 ± 9.40	112.62 ± 11.03*
Resting Heart Rate (bpm)	75.06 ± 9.33	69.33 ± 9.90**
Systolic Blood Pressure (mmHg)	135.33 ± 18.94	127 ± 10.65
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	82 ± 9.41	77.33 ± 7.98
VO ₂ max (ml/kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	23.89 ± 6.42	26.76 ± 5.80**
Flexibility (cm)	22.19 ± 9.45	25.85 ± 8.55**
Total Cholesterol (mg/dL)	171.44 ± 27.23	158.44 ± 26.83*
Triglycerides (mg/dL)	136.17 ± 79.87	114.20 ± 62.23
HDL (mg/dL)	43.30 ± 11.65	54.09 ± 12.76**
LDL (mg/dL)	100.90 ± 23.35	81.50 ± 25.60*
Glucose (mg/dL)	106.24 ± 72.21	102.31 ± 28.21
Creatinine (mg/dL)	1.00 ± 0.21	0.82 ± 0.18**
Uric Acid (mg/dL)	4.68 ± 1.62	4.17 ± 1.44
Urea (mg/dL)	34.98 ± 12.46	25.34 ± 5.43**
Albumin (g/dL)	3.81 ± 0.36	4.3 ± 0.78*
LDH (U/L)	294.34 ± 187.83	140.84 ± 117.3**
AP (U/L)	56.51 ± 21.28	48.85 ± 16.06
AST (U/L)	30.12 ± 21.81	29.53 ± 8.81
ALT (U/L)	45.41 ± 30.58	29.42 ± 17.34

Values are expressed as mean ± SD. BMI = body mass index. VO₂max = maximal oxygen uptake. HDL: high-density lipoprotein. LDL: low-density protein. LDH: lactate dehydrogenase. AP: alkaline phosphatase. AST: aspartate aminotransferase. ALT: alanine aminotransferase. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ after vs. before training.

There were no significant changes in the HR and perceived effort (Figure 1 A and B) along the 4 laps of the cardiorespiratory test when compared to baseline values. However, time elapsed between pre and post-exercise training on the third and fourth laps was decreased ($P = 0.001$ and $P = 0.001$, respectively) (Figure 1 C).

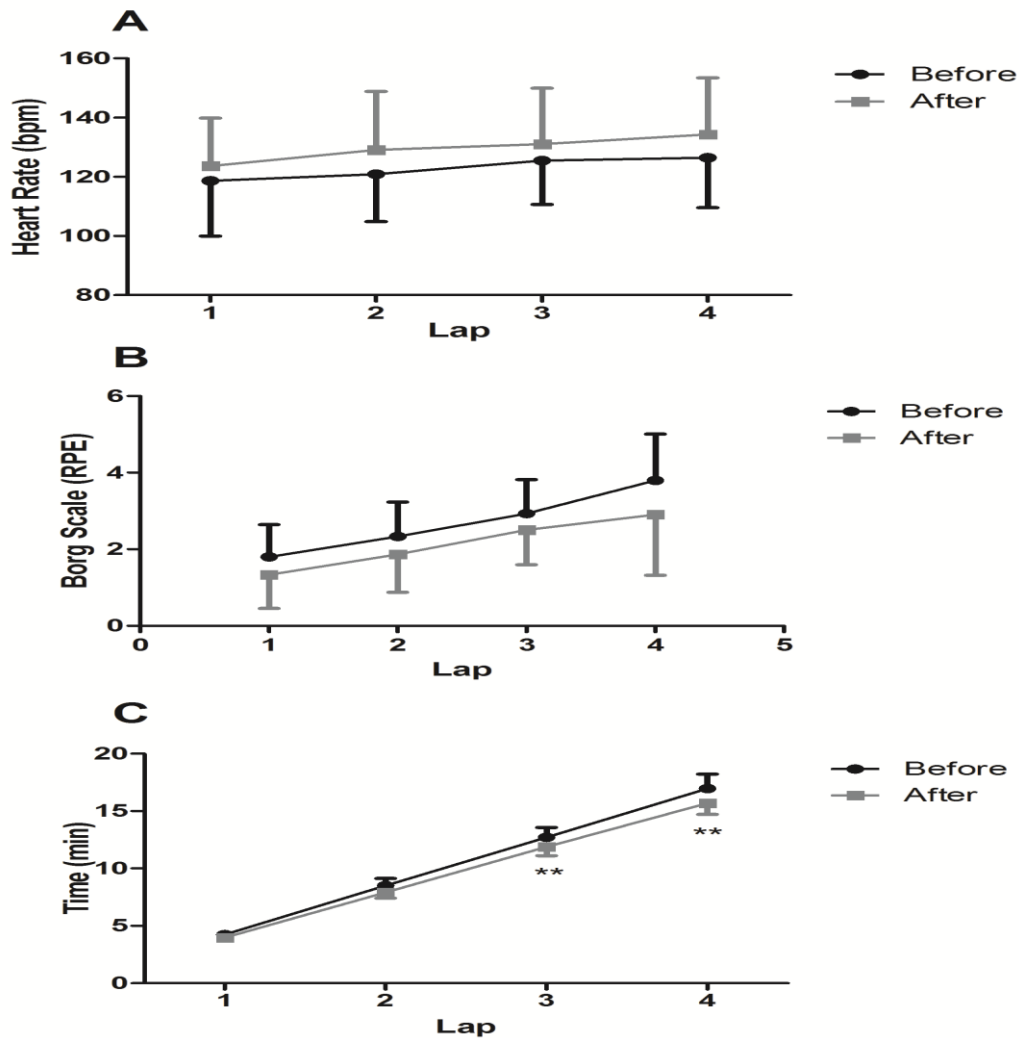


Figure 1: Cardiorespiratory test characteristics before and after AT in women with MS.

Heart rate (A), Borg scale (B) and time elapsed (C) along each lap of cardiorespiratory test. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ for difference between before and after AT. Bpm: heart beats per minute. Borg Scale RPE: Borg rating of perceived exertion.

Analysis of oxidative stress and indirect inflammation markers on plasma are show in Figure 2. The TBARS levels ($P = 0.006$) and the MPO activity ($P = 0.002$) were decreased after the training protocol in female patients with MS (Figure 2 A and 2 B, respectively).

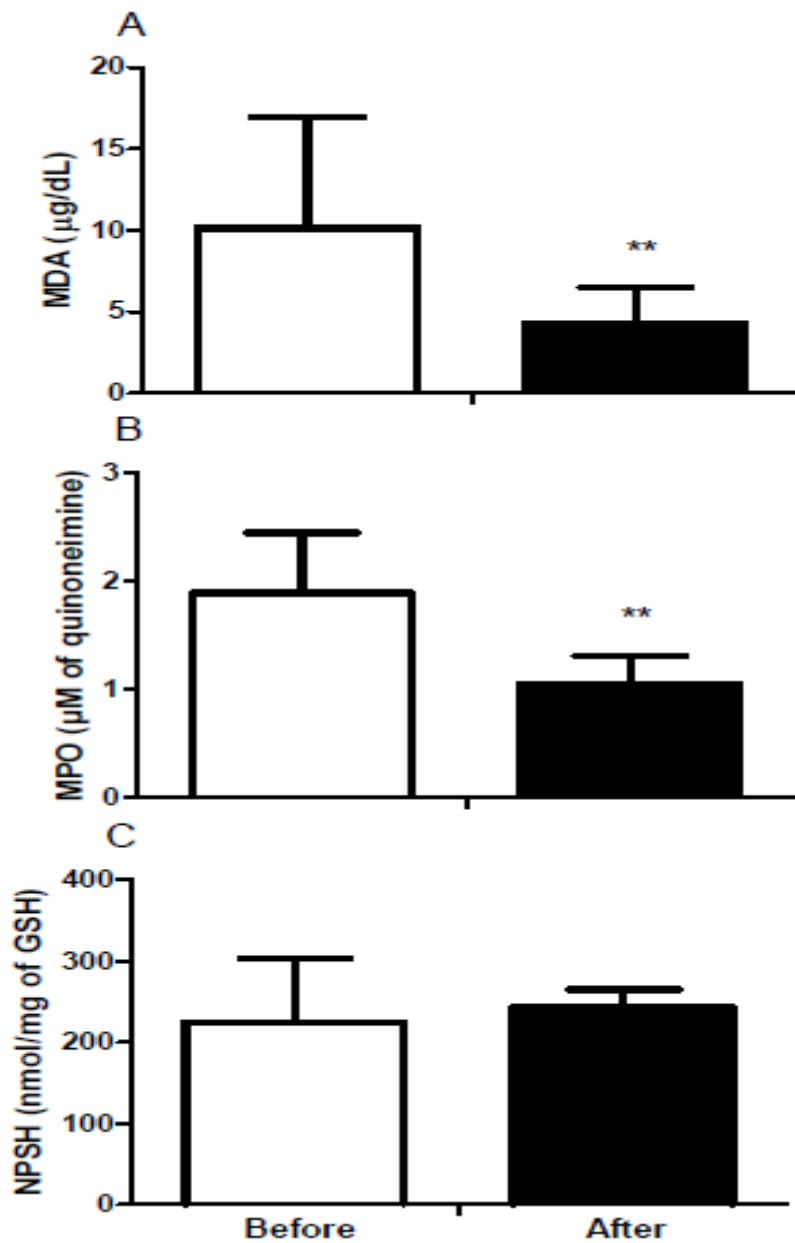


Figure 2: Effect of AT on oxidative and inflammatory plasma parameters.

Thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) (A), myeloperoxidase (MPO) activity (B) and non-protein sulphydryl groups (NPSH) (C) content. **P < 0.01 before vs. after 15 weeks of AT.

The SF-36 showed increases on the physical functioning (P = 0.030), role-physical (P = 0.039), bodily pain (P = 0.048), general health (P = 0.046) and social functioning (P = 0.011) scoring scales after the training protocol in the female MS patients (Table 2).

Table 2

The SF-36 questionnaire subscales scoring of the female MS patients before and after the training protocol.

Scales	Before	After
Physical Functioning	74.00± 23.84	85 ± 10.35*
Role-physical	85.00 ± 26.39	98.33 ± 6.45*
Bodily Pain	60.27 ± 28.34	75.67 ± 17.98*
Vitality	59.33 ± 11.31	65.00 ± 8.66
General Health	69.00 ± 18.30	78.33 ± 11.87*
Social Functioning	74.17 ± 20.30	90.83 ± 19.74*
Role-emotional	88.88 ± 27.22	86.66 ± 30.34
Mental Health	66.67 ± 14	74.93 ± 19.09

* P< 0.05 and **P< 0.01 after vs. before training.

Table 3

Energy intake before and after the training protocol.

Variables	Before	After
Energy intake (kcal)	1313.30 ± 400.31	1313.87 ± 419.81
Carbohydrate (kcal)	767.33 ± 244.67	726.49 ± 277.17
Protein (kcal)	292.49 ± 273.26	276.12 ± 165.95
Lipid (kcal)	303.87 ± 156.46	301.67 ± 156.66

Values are expressed as mean ± SD.

No differences were found in total energy, carbohydrate, protein and lipid intake in 3-days diet record of participants when comparing baseline and post training values (Table 3).

DISCUSSION

In this study we have found that a moderate exercise training positively alters most of the functional and biochemical parameters together with reported HRQOL in female MS patients. Results revealed that 15 weeks of exercise training without diet prescription reduces cardiovascular risk factors, such as central obesity, lipid and lipoprotein profile. Most

outstanding, these positive changes were found despite of body weight reduction in this group, indicating, possibly body adaptations that may precede weight reduction. Moreover, exercise training intensity and frequency were sufficient to induce functional and metabolic favorable changes, such as increases on VO_2 max and flexibility, and decreases on LDH and TBARS levels and MPO activity.

The results herein found corroborate with previous studies which have demonstrated that weight loss is not mandatory to obtain exercise training beneficial effects and cardiovascular fitness regarding total and abdominal fat obesity [15], lipoprotein profile [25], and HRQOL [22] in overweight and obese participants. In this sense, it was found that 13 weeks of exercise training reduced waist circumference without a corresponding decrease in body weight in obese men [15], suggesting that this variable may be assumed as the main antecedent to favorable lifestyle changes [15]. In the present study, most lipid and lipoprotein serum parameters demonstrated positive alterations after the training protocol. The effects of exercise training on LDL levels are controversial: while studies did not find difference in longer interventions [27], shorter training duration also resulted in lower levels of LDL in postmenopausal women without weight loss detection [10]. Furthermore, a great finding of our study was that 15 weeks of exercise training at 50-65% of HRR may increase the serum HDL levels. Higher levels of HDL are of clinical relevance, considering that HDL is thought to have anti-inflammatory and antioxidant activities, among others [18]. On the other hand, changes on fasting glucose levels were not seen, however other studies have also failed to decrease this parameter after exercise training [27].

In our study, serum creatinine and urea levels were decreased after training, while albumin levels increased. It was recently hypothesized that exercise training enhances the renal profile, contributing increased plasma renin activity, estimated glomerular filtration rate, and decreased albuminuria in MS individuals without chronic kidney disease [26]. A recent study has pointed out that serum albumin acts as a ligand binding and free radical-trapping molecule, presenting important circulating antioxidant activities [23]. Some evidences highlighted that obesity reflects a chronic status of oxidative stress and persistent low systemic inflammation, being associated with insulin resistance and CVD [10, 29]. Decreased TBARS levels without weight loss have been previously reported for a similar population [10], pointing out to lower oxidative stress. With regard to inflammation, the lower activity of MPO induced by exercise training in our study is relevant, since HDL is known to be oxidized by the leukocyte and phagocyte-derived enzyme MPO [21].

The above discussed biochemical findings afforded by exercise training are well described in the literature. However, very few studies have related systemic biochemical parameters with the HRQOL in diabetic and/or MS patients. Despite the recognition of obesity such as a significant predictor of poor quality of life, our study showed that 15 weeks of exercise training improved the physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, and social functioning subscales of HRQOL in female MS patients without weight loss detection. In this context, a recent study in young adults associated a higher physical fitness level with better scores in physical functioning, general health, mental health, and vitality dimensions of HRQOL [9]. This finding is clinically relevant considering that MS patients usually report physical appearance disappointment and daily physical functioning impairments as a result of breath shortness, pain on the weight-bearing joints, and/or reduced mobility [13]. Furthermore, an impaired quality of life has been recognized as a predictor to higher DM and CVD risk [17]. On the opposite, exercise training may improve quality of life, thus reducing higher health public costs [30].

The results herein found are in accordance with previous studies that found exercise training and/or changes in lifestyle to ameliorate physical and mental health components through SF-36 application in patients with MS and T2DM, independently of changes in body fat, weight loss or aerobic power [16, 22]. This is a relevant data, since most studies have focused on functional and biochemical profiles, leaving aside the HRQOL and its positive impact on free living. In fact, a better quality of life is associated with daily living activities such as rising, climbing stairs, walk several blocks, carrying groceries and dressing [16]. The effects of exercise training on physical functioning and general health are important, as the worsening in these domains are associated with higher insulin resistance, waist-to-hip ratio, TG, and reduced HDL levels [12]. In this sense, we have found improvements on exercise capacity together with favorable biochemical adaptations and increased self-reported quality of life. Moreover, studies indicate that some of the exercise-related improvements in health, well-being and the psychological result from the interpersonal and emotional connections developed during the exercise sessions in group [14]. Thereby, reduced quality of life may also have an impact in family and professional relationships, apart from individual happiness as obesity is associated with decreased self-concept and self-image, and increased anxiety and depression [3]. This study must include as limitations the lack of parameters like body composition assessment and the lack of a control group.

CONCLUSIONS

In conclusion, in this study we found that a 15-week moderate aerobic training induces positive effects on functional and biochemical parameters, together with favorable quality of life improvements in women with MS without weight loss detection. It is clear that exercise training enthusiasts look for weight loss as a result. However, exercise training must also provide a few health-related benefits that may be achieved even without weight loss. In this line, exercise training should motivate obese patients towards the need of biochemical and mental health beyond possible esthetic effects. However, further research concerning the mechanisms related to this enhanced quality of life despite weight loss should be carried out in order to increase the feedback to the physical trainees.

Acknowledgements

We greatly thank Dr. Carlos Bolli Mota and Proximus Tecnologia[®] for the technical support and research incentive. J.B.F., G.B.B. and S.T.S. received fellowship by CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). F.D.M. received fellowship by UFSM/FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa). F.A.A.S. received a fellowship by CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico). Additional financial support was given by FAPERGS/CNPq – PRONEM #11/2029-1 (Programa de Apoio a Núcleos Emergentes).

REFERENCES

1. Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006;23:469-480.
2. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for Exercise testing and prescription. 7th Ed: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006; pp.1-366.
3. Blissmer, B., Riebe, D., Dye, G., Ruggiero, L., Greene, G., Caldwell, M. Health-related quality of life following a clinical weight loss intervention among overweight and obese adults: intervention and 24 month follow-up effects. *Health Qual. Life Outcomes* 2006;4:43.
4. Borg, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-381.

5. Ciconelli, R., Ferraz, M., W, W. S., Meinão, I., Quaresma, R. Brazilian-portuguese version of SF-36: a reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev. Bras. Reumatol*, 1999;39:143-150.
6. Devries, M. C., Samjoo, I. A., Hamadeh, M. J., Tarnopolsky, M. A. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2281-2288.
7. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959;82:70-77.
8. Friedewald, W. T., Levy, R. I., Fredrickson, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972;18:499-502.
9. Hakkinen, A., Rinne, M., Vasankari, T., Santtila, M., Hakkinen, K., Kyrolainen, H. Association of physical fitness with health-related quality of life in Finnish young men. *Health. Qual. Life Outcomes* 2010;8:15.
10. Karolkiewicz, J., Michalak, E., Pospieszna, B., Deskur-Smielecka, E., Nowak, A., Pilaczynska-Szczesniak, L. Response of oxidative stress markers and antioxidant parameters to an 8-week aerobic physical activity program in healthy, postmenopausal women. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2009;49:e67-71.
11. Kline, G. M., Porcari, J. P., Hintermeister, R., Freedson, P. S., Ward, A., McCarron, R. F., Ross, J., & Rippe, J. M. Estimation of VO₂max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1987;19:253-259.
12. Kumari, M., Seeman, T., Marmot, M. Biological predictors of change in functioning in the Whitehall II study. *Ann. Epidemiol.* 2004;14:250-257.
13. Kushner, R. F., Foster, G. D. Obesity and quality of life. *Nutrition* 200;16:947-952.
14. Lavie, C. J., Thomas, R. J., Squires, R. W., Allison, T. G., Milani, R. V. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin. Proc.* 2009;84:373-383.
15. Lee, S., Kuk, J. L., Davidson, L. E., Hudson, R., Kilpatrick, K., Graham, T. E., Ross, R. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J. Appl. Physiol.* 2005;99:1220-1225.
16. Levinger, I., Goodman, C., Hare, D. L., Jerums, G., Selig, S. The effect of resistance training on functional capacity and quality of life in individuals with high and low numbers of metabolic risk factors. *Diabetes Care* 2007;30:2205-2210.
17. Lidfeldt, J., Nyberg, P., Nerbrand, C., Samsioe, G., Schersten, B., Agardh, C. D. Socio-demographic and psychosocial factors are associated with features of the metabolic syndrome. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Diabetes Obes. Metab.* 2003;5:106-112.

18. Nofer, J. R., Kehrel, B., Fobker, M., Levkau, B., Assmann, G., von Eckardstein, A. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002;161:1-16.
19. Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95:351-358.
20. Pimentel, V. C., Pinheiro, F. V., Kaefer, M., Moresco, R. N., Moretto, M. B. Assessment of uric acid and lipid peroxidation in serum and urine after hypoxia-ischemia neonatal in rats. *Neurol. Sci.* 2011;32:59-65.
21. Podrez, E. A., Febbraio, M., Sheibani, N., Schmitt, D., Silverstein, R. L., Hajjar, D. P., Cohen, P. A., Frazier, W. A., Hoff, H. F., Hazen, S. L. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J. Clin. Invest.* 2000;105:1095-1108.
22. Rejeski, W. J., Lang, W., Neiberg, R. H., Van Dorsten, B., Foster, G. D., Maciejewski, M. L., Rubin, R., Williamson, D. F. Correlates of health-related quality of life in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:870-883.
23. Roche, M., Rondeau, P., Singh, N. R., Tarnus, E., Bourdon, E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008;582:1783-1787.
24. Rogowski, O., Shapira, I., Berliner, S. Exploring the usefulness of inflammation-sensitive biomarkers to reveal potential sex differences in relation to low-grade inflammation in individuals with the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2008;57:1221-1226.
25. Slentz, C. A., Houmard, J. A., Johnson, J. L., Bateman, L. A., Tanner, C. J., McCartney, J. S., Duscha, B. D., Kraus, W. E. Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J. Appl. Physiol.* 2007; 03:432-442.
26. Straznicky, N. E., Grima, M. T., Lambert, E. A., Eikelis, N., Dawood, T., Lambert, G. W., Nestel, P. J., Masuo, K., Sari, C. I., Chopra, R., Mariani, J. A., Schlaich, M. P. Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals. *J. Hypertens.* 2011;29:553-564.
27. Thomas, E. L., Brynes, A. E., McCarthy, J., Goldstone, A. P., Hajnal, J. V., Saeed, N., Frost, G., Bell, J. D. Preferential loss of visceral fat following aerobic exercise, measured by magnetic resonance imaging. *Lipids* 2000;35:769-776.
28. Ware, J. E., Kosinski, M. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Qual. Life Res.* 2001;10:405-413.
29. Wellen, K. E., Hotamisligil, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005;115:1111-1119.
30. Zhang, X., Norris, S. L., Chowdhury, F. M., Gregg, E. W., Zhang, P. The effects of interventions on health-related quality of life among persons with diabetes: a systematic review. *Med. Care* 2007;45:820-834.

3.2 Manuscrito 2:

Responses of inflammatory and oxidative stress biomarkers to a 12-week aerobic physical training in women with metabolic syndrome

Juliano B. Farinha¹; Flávia M. Steckling¹; Sílvio T. Stefanello²; Manuela S. Cardoso³; Rômulo P. Barcelos²; Thiago Duarte²; Daniela L. dos Santos¹; Guilherme Bresciani²; Rafael N. Moresco³; Marta M.M.F. Duarte⁴; Félix Alexandre A. Soares²

¹ Departamento de Métodos e Técnicas Desportivas, Centro de Educação Física e Desportos, Universidade Federal de Santa Maria, Brazil

² Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Brazil

³ Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Brazil

⁴ Universidade Luterana do Brasil, Brazil

Abstract

Background/Aim: Accumulating evidences demonstrate a close association among metabolic syndrome (MS), low-grade systemic inflammation and oxidative stress and physical training may be considering the most effective non-pharmacological way for the management of MS. Therefore, it was investigated the effects of moderate aerobic training on inflammatory and oxidative parameters in MS women. **Methods:** Before and after 12 weeks of aerobic training in treadmills, oxidative and inflammatory parameters were performed in serum and plasma. The participants were encouraged to maintain the habitual dietary intake during the study. Participants also underwent a series of anthropometric, body composition and functional measurements. **Results:** Aerobic training resulted in lower serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ ($P < 0.001$), plasma advanced oxidation protein products ($P < 0.001$) and thiobarbituric acid-reactive substances ($P < 0.05$), and higher level of serum IL-10 ($P < 0.001$) and plasma total thiol groups concentrations ($P < 0.001$). However, the plasma nitrite and nitrate levels unchanged ($P = 0.191$) after the aerobic training protocol. Furthermore, women with MS exhibited improvements in anthropometric, body composition and functional parameters when compared with baseline values. **Conclusion:** Twelve weeks of moderate aerobic training improve systemic oxidative stress and inflammatory biomarkers of MS women.

Key-words: Metabolic Syndrome. Obesity. Chronic Low-Grade Inflammation. Oxidative Stress. Aerobic Training.

INTRODUCTION

The metabolic syndrome (MS) is compound by interrelated risk factors such impaired glucose tolerance, hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein (HDL) levels, raised blood pressure and obesity (particularly visceral adiposity) [1]. It has been shown pointedly that MS prevalence is rising worldwide, being a public health and a clinical problem, which is largely involved with increasing obesity incidence, sedentary lifestyle and excessive caloric intake [1].

Accumulating evidences demonstrate a close association among MS, low-grade systemic inflammation and oxidative stress [2]. Obesity, even in absence of overt diseases, is linked with low-grade systemic inflammation, with a stronger relationship found in women when compared with men [2-4]. Chronic low-grade systemic inflammation is described by a considerable increase in the systemic levels of cytokines such tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) and several studies have shown its relationship with atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes (T2DM), besides skeletal, pulmonary and neurological disorders [5-7].

A synergistic relationship between low-grade systemic inflammation and oxidative stress has been postulated, since inflammatory biomarkers can act as signals to stimulate reactive oxygen species (ROS) production and dysregulated cytokine release can be a result of increased ROS production [2, 4]. The oxidative stress is characterized by an excessive production and/or deficient removal of ROS and reactive nitrogen species (RNS), being associated with diseases as atherosclerosis and stroke, renal and liver disorders, rheumatoid arthritis, auto-immune deficiencies, cancer, Alzheimer's and Parkinson's diseases [8, 9].

It is known that the aerobic physical training (AT) of moderate intensity can provide benefits including management of obesity and T2DM, with improvements in mitochondrial function, insulin sensitivity and fatty acid oxidation [10], may be considering the most effective non-pharmacological way for the management of MS [11]. Despite several studies show the antioxidant and anti-inflammatory chronic effects of AT [5, 12, 13], other investigations do not confirm improvements in systemic levels of inflammatory cytokines in relatively few weeks of moderate AT in T2DM and obese women [4, 14]. Thereby, the aim of this study was to investigate the effects of 12-week moderate aerobic training on inflammatory and oxidative stress parameters in women with metabolic syndrome.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Through newspapers and institutional website advertisements, 30 untrained women aged 52.46 ± 6.6 years were recruited to participate in the study. Participants were selected based upon the following criteria: the presence of at least two characteristics of the MS according to country specific definitions [1], age between 40 and 64 years, a full medical screening with a sports science physician and total body fat above 35%. None of the participants used any form of hormone replacement therapy and used any vitamin supplement. Menopause was defined as the absence of menses for at least 12 months [15]. Moreover, before the study onset subjects were asked to not alter diet intake throughout the training schedule. The study was approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal de Santa Maria (Permit number 0032.0.243.000-07) and followed the statements of the Declaration of Helsinki and Ethical Standards in Sport and Exercise Science Research and all participants signed a written informed consent after being fully informed about the study protocol.

Study design

At baseline and after 12 weeks of moderate AT, participants underwent a series of anthropometric measurements, flexibility and cardiorespiratory fitness test in order to assess anthropometric and functional profiles. Serum and plasma were used to evaluate biochemical, oxidative and inflammatory status before and after the AT. To minimize a possible nutritional bias, participants were encouraged to maintain the habitual dietary intake during the study and filled in a 3-day diet record. During the sessions of exercise schedule, training intensity was controlled with heart rate monitors.

Training protocol

Training protocol was designed according to the recommendations of physical training for MS patients [16]. Aerobic exercises consisted on brisk walking and/or slow jogging in treadmill 3 days per week and intensity was controlled across the target heart rate reserve (HRR) [17]. The training sessions started with 5 min warm-up performed on the treadmill at approximately 40% HRR and ended up with 5 min recovery and stretching. All training sessions were individually supervised, and the heart rate was continuously monitored using heart rate monitors (Polar RS 400, Polar Electro Oy, Kempele, Finland). The duration and

intensity of the sessions of AT ranged from 30-60 min and 50-65% of the HRR during the 12 weeks of the training schedule.

Blood pressure and flexibility test

Resting systolic and diastolic pressures were measured in the right arm after participants sat quietly in a padded chair for 5 min [18] with a digital sphygmomanometer (Omron, Kyoto, Japan). After, flexibility of lumbar and hamstring muscles were assessed by the sit-and-reach test. In this test, the participants sat with their feet approximately hip-wide against the wooding bench and kept their knees extended and placed the right hand over the left, and slowly reached forward as far as they could by sliding their hands along the measuring board [19]. It was registered the longest distance reached of three attempts on the measuring board.

Physical fitness assessment

The cardiorespiratory fitness was assessed by a graded treadmill test according to the modified Bruce protocol [20]. Participants were verbally encouraged to perform the maximum effort during the test. It was considered the time test elapsed from the stage at 1.7 mph and incline of 10% which is the first stage of original Bruce protocol, for the calculations for women equation [19].

Anthropometry and body composition

Subjects were weighed with a scale (Plenna, São Paulo, Brazil) and height measured with a stadiometer (Cardiomed, Curitiba, Brazil). The waist-hip ratio was determined by measuring waist circumference at the narrowest region between the costal margin and iliac crest and dividing by the hip circumference measured at its greatest gluteal protuberance by a spring-loaded metal tape. The body composition was performed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) with a densitometer machine (Hologic QDR Discovery, Waltham, USA). Briefly, after 12 h fasting and 24 h without exercises and wearing only a light coat, subjects lay supine on the DXA table with their arms adequately separated from their trunk and were instructed to remain still throughout the scanning procedure.

Blood collection and preparation

Blood samples were collected from the vein of the antecubital region following a 12 h fasting and participants were asked to avoid intense physical exercise 72 h before sampling.

All blood samples were collected into 4 mL ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) anticoagulant or serum separator tubes. Serum and plasma were routinely centrifuged at 1500 g for 15 min.

Serum biochemical assays

Total cholesterol and HDL were determined using commercially available assay kits (Bioclin, Belo Horizonte, Brazil) on a Cobas MIRA[®] (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) automated analyzer. Serum triglycerides (TG) and glucose (GL) were also determined using commercially kits (Bio Técnica, Varginha, Brazil) in the automated analyzer. The circulating cytokines levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits for human IL-1 β , IL-6, interleukin-10 (IL-10), TNF- α and interferon-gamma (INF- γ) (eBIOSCIENCE, San Diego, USA), according to manufacturer's instructions. Glucose and lipid parameters were assayed with samples in duplicate, while cytokines assays were performed with samples in triplicate.

Plasma assays

Oxidative damage to proteins was measured by advanced oxidation protein products (AOPP) and assayed as previously described [21]. Shortly, plasma and chloramine-T calibration standards were transferred to test tubes. Potassium iodide (KI) (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) was added to the standards and citric acid was added to the plasma samples. After 2 min on a tube shaker, the absorbance was read at 340 nm against a solvent blank (citric acid and KI). AOPP concentrations are expressed as $\mu\text{mol/L}$ of chloramine-T equivalents, which are abbreviated to $\mu\text{mol/L}$. Nitrite and nitrate (NO x) levels were assessed by a modified Griess method according to Tatsch [22]. Shortly, sample was pipetted into the reaction cuvette and vanadium (III) chloride (VCl $_3$) (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) was added to reduce nitrate to nitrite after 25 s. Thus, Griess reagent modified (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) was added and the resultant mixture was incubated for 20 min and read at $\lambda = 550 \text{ nm}$ [22]. Creatinine content was determined using a commercially available assay kit (Labtest, Lagoa Santa, Minas Gerais). Plasma levels of AOPP, creatinine and NO x were measured on an automated analyzer Cobas MIRA[®] (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). As index of lipoperoxidation, thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) were assayed as previously described [23]. TBARS consists in an acid-heating reaction of the lipid peroxidation end product, malondialdehyde (MDA), with thiobarbituric acid (TBA). TBARS were determined spectrophotometrically at $\lambda = 532 \text{ nm}$ and expressed as $\mu\text{g/dL}$ of MDA.

Total thiol groups concentrations (TT) were assessed according to Ellman [24] by reacting with [5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid)] (DTNB), read at $\lambda = 412$ nm and expressed in nmol/mg of glutathione (GSH).

Dietary intake assessment

Participants handed a 3-day diet record, in which they were instructed to measure and record the exact amount of food and drink consumed over 2 weekdays and 1 weekend day, to determine total daily caloric and macronutrient intake. Energy intake was determined using dietary analysis software (Avanutri Revolution, Rio de Janeiro, Brazil).

Statistical analysis

The Shapiro-Wilk test was carried out to assess the normality of variable distribution. According the normality of data, Student's t-test and Wilcoxon Signed Rank Test were used to determine significant differences between the mean for the individual response to the training protocol. Statistical Package for Social Sciences (SPSS 15.0, Chicago, USA) was utilized and statistical significance was set at $P < 0.05$. Data were expressed as mean \pm standard deviation of the mean (SD).

RESULTS

Descriptive data of the patients

From the initial sample, 23 women (18 postmenopausal and 5 participants with regular menstrual cycle) aging 51.86 ± 6.58 years old and presenting 158 ± 0.06 cm of height completed the training schedule (it was required at least 75% of training sessions attendance) and were considered in the statistical analysis. There were not found significant differences between postmenopausal women and those with regular menstrual cycle on biochemical, oxidative and inflammatory blood parameters pre or post physical training (data not shown). From the initial sample, three patients dropped out because of health problems unrelated to the study and four dropped out for private reasons. Overall, 82.61% ($n = 19$) of the participants were found to present three or more MS characteristics at baseline. In the **Table 1** is presented the descriptive characteristics of participants at baseline. Among the 23 participants, the adherence to the exercise training was 84.65% (number of sessions attended X 100/ number of sessions offered) throughout the study.

Table 1. Subjects clinical and biochemical descriptive parameters.

Parameter	Values
Oral Medications, n (%)	
Hypoglycemic agents	6 (26.08)
Antihypertensive agents	15 (65.21)
Lipid-lowering agents	12 (52.17)
Antidepressant/anxiolytic agents	4 (17.39)
Glucose (mg/dL)	110.04 ± 34.56
Total Cholesterol (mg/dL)	188.08 ± 46.29
Triglycerides (mg/dL)	162.06 ± 108.57
HDL (mg/dL)	34.13 ± 13.52
Creatinine (mg/dL)	0.73 ± 0.12

Biochemical values are expressed as mean ± SD. HDL: high-density lipoprotein.

Changes in anthropometric, functional and biochemical serum parameters

The intervention did not alter the hip circumference and systolic and diastolic blood pressures values of the sample. However, the participants exhibited a significant decreased in body weight ($P < 0.001$), BMI ($P < 0.001$), waist circumference ($P < 0.001$), waist-hip ratio ($P = 0.004$), total body fat mass ($P < 0.001$), truncal fat mass ($P < 0.001$), arms fat mass ($P = 0.15$) and legs fat mass ($P < 0.001$) and, an increase in total body lean mass ($P = 0.03$) (**Table 2**). In addition, the training protocol resulted in significantly higher levels of total body lean mass ($P < 0.001$), in the distance achieved in the flexibility test ($P = 0.048$) and in increased VO_2max levels ($P < 0.001$) when compared with baseline values.

Table 2. Subjects anthropometric and functional characteristics before and after the aerobic training protocol.

Parameter	Before	After
Body Weight (kg)	76.88 ± 11.77	75.56 ± 12.29**
BMI (kg/m ²)	30.78 ± 4.28	30.24 ± 4.46**
Waist Circumference (cm)	93.41 ± 10.63	91.48 ± 10.74**
Hip Circumference (cm)	105.99 ± 8.55	105.24 ± 8.60
Waist-Hip Ratio	0.87 ± 0.05	0.86 ± 0.06*
Total Body Lean Mass (kg)	39.19 ± 5.33	39.64 ± 5.55*

Total Body Fat Mass (kg)	33.74 ± 7.21	32.26 ± 7.09**
Truncal Fat Mass (kg)	17.69 ± 4.55	16.83 ± 4.52**
Arms Fat Mass (kg)	3.97 ± 0.93	3.82 ± 0.91*
Legs Fat Mass (kg)	11.02 ± 2.68	10.61 ± 2.64**
Systolic Blood Pressure (mmHg)	123.39 ± 15.69	121.69 ± 16.47
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	76.82 ± 10.97	76.52 ± 12.48
Flexibility (cm)	24.53 ± 6.49	25.76 ± 6.11*
VO ₂ max (ml/kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	32.08 ± 5.95	36.87 ± 5.64**
Total Exercise Test Duration (min)	15.46 ± 1.79	16.80 ± 1.51**

Values are expressed as mean ± SD. BMI = body mass index. VO₂max = maximal oxygen uptake. *P < 0.05 and **P < 0.001 after vs. before training.

Energy intake characteristics

No differences were observed in total caloric intake and amount of carbohydrate, protein and lipid consumed at week 12 when compared with baseline (**Table 3**).

Table 3. Energy intake before and after the training protocol.

Variables	Before	After
Energy intake (kcal)	1469.46 ± 394.12	1379.3 ± 415.23
Carbohydrate (kcal)	801.91 ± 280.12	739.93 ± 263.81
Protein (kcal)	283.88 ± 127.89	261.69 ± 109.42
Lipid (kcal)	367.90 ± 163.33	378.6 ± 170.16

Values are expressed as mean ± SD.

Changes in serum cytokines concentrations

Twelve weeks of AT resulted in a great effect on systemic cytokines levels (**Figure 1**). The serum levels of proinflammatory IL-1 β (P < 0.001) and TNF- α (P < 0.001) (**Figure 1 A**), INF- γ (P < 0.001) (**Figure 1 B**) and IL-6 (P < 0.001) (**Figure 1 C**) decreased after the aerobic exercise program in women with MS. Besides, the concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 (P < 0.001) increased after 12 weeks of AT (**Figure 1 C**).

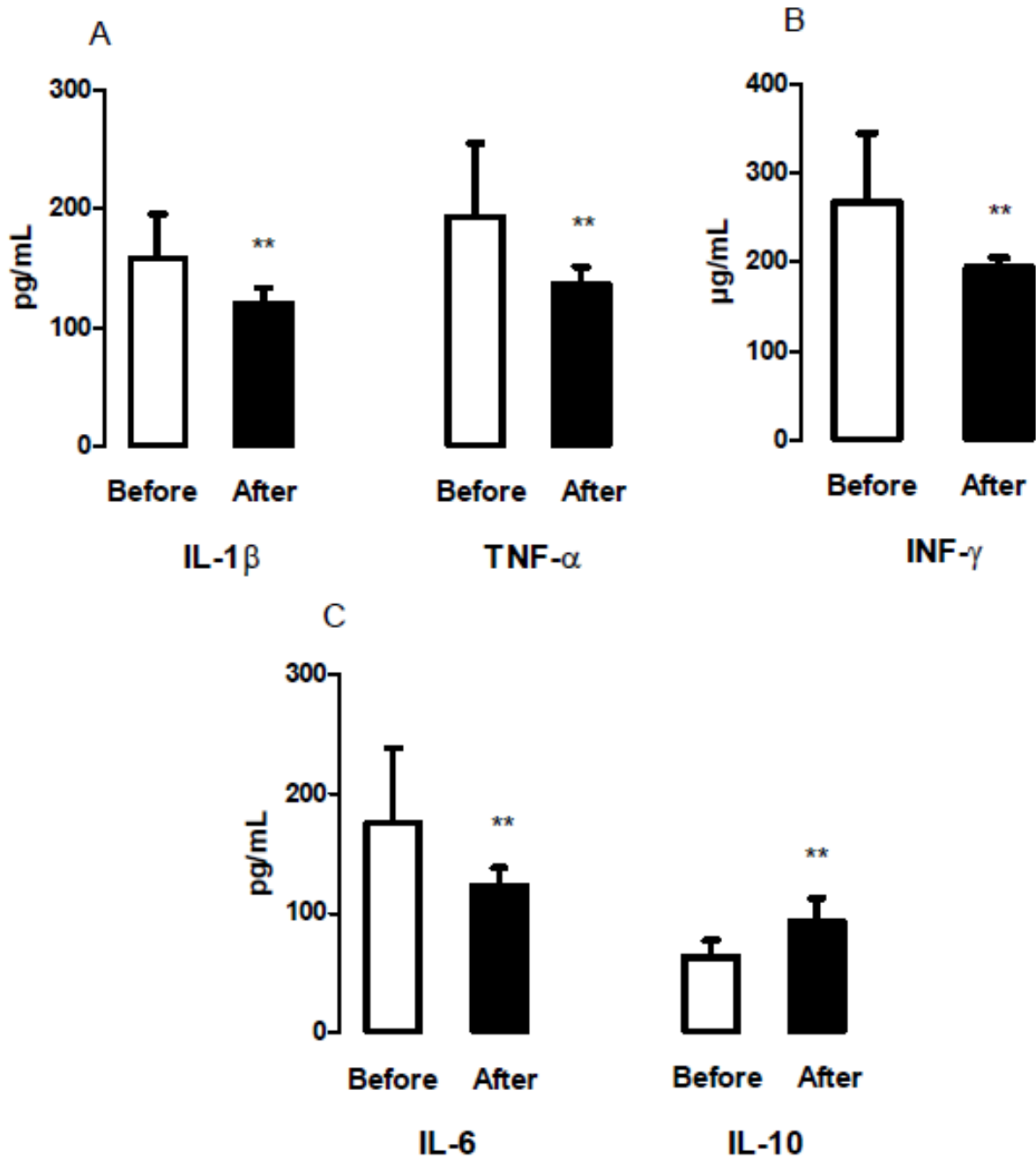


Figure 1: Aerobic training effects on interleukin-1 beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (A), interferon-gamma (INF- γ) (B) and interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) (C). levels. Data are expressed as means \pm SD. **P < 0.001 after vs. before training.

Changes in oxidative stress plasma parameters

The levels of TBARS (P < 0.05) and AOPP (P < 0.001) decreased in women with MS after the exercise protocol. Furthermore, it was observed an increased in TT levels (P < 0.001) after 12-week AT. However, the NO_x levels unchanged (P = 0.191) with the intervention (Table 4).

Table 4. Oxidative stress plasma parameters before and after the exercise training.

Parameter	Before	After
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	100.36 \pm 34.55	68.96 \pm 17.89**
NOx ($\mu\text{mol/L}$)	65.31 \pm 40.74	53 \pm 33.4
TBARS ($\mu\text{g/dL}$ of MDA)	29.14 \pm 10.53	24.3 \pm 9.31*
TT (nmol/mg of GSH)	51.79 \pm 12.04	68.98 \pm 14.31**

AOPP: advanced oxidation protein products. NOx: nitrite and nitrate. TBARS: thiobarbituric acid-reactive substances. MDA: malondialdehyde. TT: total thiol content. GSH: glutathione. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.001$ after *vs.* before training.

DISCUSSION

In the current study, we investigated the effects of 12-week AT on inflammatory and oxidative stress biomarkers in women with metabolic syndrome. Most outstanding, AT improved inflammatory, oxidative, functional and anthropometric parameters. The broad age range in our study (40-64 years), in an overweight/obese group with elevated cardiovascular risk makes our findings more relevant to cardiovascular disease prevention and treatment. It may be assumed that the intensity and duration of the AT sessions were sufficient to induce adaptive metabolic and functional changes, as flexibility, VO_2max and duration of incremental treadmill exercise test. Despite no significant changes in total, carbohydrate, protein and lipid intake observed in participants along our AT protocol, the low mean reported intake in 3-day diet record (~ 1430 kcal) is probably due to the recognized great underreporting of energy intake in obese subjects [25].

Twelve weeks of AT decreased body fat mass, truncal fat mass and increased body lean mass in women with MS. Such visceral hypertrophied adipocytes are responsible for the secretion of cytokines in obesity, the change in total body and truncal fat reported is likely connected with decreased cytokines concentrations [7], as found in this study. In line with this findings, the adipose tissue is not considered only such a fat depot, but also such an endocrine organ, which is linked to modulation of appetite, insulin sensitivity, endocrine and reproductive systems, bone metabolism, inflammation and immunity [26]. In fact, AT increases energy expenditure and burns off some of the body fat that would be accumulated in individuals who ingest more energy than they need [27], such is the case of MS patients.

Our study found that 12-week moderate AT are effective in reducing IL-1 β , IL-6, TNF- α and INF- γ serum levels and increasing IL-10 systemic concentration. There are some potential mechanisms through which exercise training may reduce chronic low-grade

inflammation in MS. It is known that not only the adipose tissue, but also the working skeletal muscle is considered a potential source of molecules. In this connection, the cytokine IL-6 is produced and released by skeletal muscle in response to AT sessions when performed at sufficient intensities [5]. Thus, the IL-6 produced by myocytes through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) presents anti-inflammatory effects as opposed to IL-6 secreted by visceral adipose tissue, promoting the releasing of other anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and inhibition of TNF- α production [5].

Another possible mechanism to explain the anti-inflammatory effects of exercise training is the reduced expression of toll-like receptors and nuclear transcription factor κ B (NF κ B) on monocytes and macrophages, probably linked to hormonal and heat shock proteins levels, increased lipolysis and reduced amount of circulating monocytes reported in some studies [7, 27]. Furthermore, recent evidences show that exercise training may increase angiogenesis, improve the capacity to regenerate endothelial cell after injury alleviate vasoconstriction and increase blood supply, thereby reducing hypoxia and the associated inflammation in visceral adipose tissue [7]. Conversely, investigations have shown that exercise training may improve the laminar shear stress and reduces the release of adhesion molecules, downregulating the leucocyte migration into vessel wall and reducing local inflammatory events [7]. Finally, healthy diet and physical activity habits maintain the anti-inflammatory phenotype of abdominal adipose tissue, which is marked by small adipocyte size, inhibition of monocytes and macrophages infiltration and increased presence of M2-type macrophages and CD4⁺ regulatory T cells [30].

Recent evidences have demonstrated that hyperglycemia and excessive fat express proinflammatory cytokines, including IL-6 and TNF- α [9] and that AT can reduce systemic inflammation via a decreasing proinflammatory adipokine secretion, which is a direct result of lowering the amount of fat stored in abdominal depots [27]. High levels of these adipokines provide the attachment and migration of monocytes into the vessel walls and their conversion into macrophages, which may result in foam cells and atherosclerotic lesions [9]. Besides, monocytes produce superoxide (O₂^{•-}), H₂O₂, hydroxyl radical (OH[•]), peroxynitrite (ONOO^{•-}) and myeloperoxidase, and macrophages produce interleukins and TNF- α , representing a repeated cycle of adipocyte-initiated macrophage recruitment and cytokine/ROS production by monocytes/macrophages [9]. In this sense, peripheral blood mononuclear cells (PBMC) are the primary secretors of cytokines and infiltration/differentiation of these cells into macrophages in fat depots and their migration to sites of inflammation such as endothelium

and central adipose tissue represent a key role in the development of persistent tissue inflammation [27, 31]. Evidences hypothesize that AT causes repeated short-lasting elevations in circulating levels of chemokines, which act over time to downregulate expression of their receptors on PBMC and restrict migration of these cells towards visceral adipose tissue [27].

Hyperglycemia, elevated tissue lipid levels, chronic inflammation, endothelial ROS production, inadequate antioxidant defenses and hyperleptinemia are some of the possible contributor to oxidative stress in obesity [9]. In the current study, twelve weeks of AT decreased products of oxidative damage (TBARS and AOPP) levels and increased antioxidant (TT) concentration in women with MS, showing systemic damage repair via measurable parameters. The exercise-induced adaptations of oxidative stress behave in a similar way to the general principles of exercise training. It has been showed that the upregulation of antioxidant defenses during exposure to prooxidant agents, such the sessions of AT, while aimed at re-establishing pro and antioxidant homeostasis, may lead to overstimulation, where concentrations of antioxidant increase beyond a point necessary to account for oxidative stress, besides a decreased expression of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH oxidase) in adipose tissue in obesity [11, 13].

Nitrite and nitrate are end product of nitric oxide (NO) related to endothelial function and their levels unchanged in this study. The reactive nitrogen species NO presents a dual role, since is considering a potent vasodilator that can react with O_2^{\bullet} to form $ONOO^{\bullet}$, which promotes protein and lipid oxidation, reducing the beneficial bioavailability of NO for the vasodilation, antihypertensive and antiatherosclerotic effects [32]. While an intervention lasting 3 months found higher levels of plasma NOx after moderate AT program in elderly women [33], other one with women at risk for hypertension and an aerobic training at similar intensity did not result in changes in this variable after 4 months [34]. It is likely that the lack of checking of the intake of dietary sources of NOx over 24 h prior the blood collections in our study had limited the generalization of this finding [33]. The present study has limitations such the lack of a control group.

In conclusion, we found that 12-week moderate aerobic training without a concomitant diet induces positive effects on oxidative, inflammatory and body composition parameters in women with metabolic syndrome. Specially, aerobic training as singular intervention has a significant impact on improving inflammatory and oxidative stress markers, and thus, possibly reducing the ability of chronic inflammation and oxidative stress to induce obesity-related metabolic disorders and consequent cardiovascular diseases. Additional research is

needed to evaluate if oxidative stress markers in inflammatory cells, as blood mononuclear cells, are modulated by exercise training in populations with chronic diseases and their possible regulatory mechanisms.

ACKNOWLEDGEMENTS

We greatly thank Dr. Carlos Bolli Mota, the Clínica Osteolab (Instituto de Densitometria Óssea) and Proximus Tecnologia[©] for the technical support and research incentive and volunteers who participated in this study. J.B.F., G.B.B., S.T.S. R.P.B., M.B.S. and R.N.M. received fellowship by CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). F.A.A.S. received a fellowship by CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico). Additional financial support was given by FAPERGS/CNPq – PRONEM #11/2029-1 (Programa de Apoio a Núcleos Emergentes).

REFERENCES

- 1 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr.: 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;120:1640-1645.
- 2 Wellen KE, Hotamisligil GS: Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-1119.
- 3 Thorand B, Baumert J, Doring A, Herder C, Kolb H, Rathmann W, Giani G, Koenig W: Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis* 2006;184:216-224.
- 4 Devries MC, Hamadeh MJ, Glover AW, Raha S, Samjoo IA, Tarnopolsky MA: Endurance training without weight loss lowers systemic, but not muscle, oxidative stress with no effect on inflammation in lean and obese women. *Free Radic Biol Med* 2008;45:503-511.
- 5 Petersen AM, Pedersen BK: The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-1162.
- 6 Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ: Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta* 2010;411:785-793.
- 7 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;43:243-256.

- 8 Carocho M, Ferreira IC: A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol* 2013;51:15-25.
- 9 Vincent HK, Taylor AG: Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:400-418.
- 10 Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezaire V, Chabowski A, Heigenhauser GJ, Dyck DJ: Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E99-E107.
- 11 Otani H: Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:1911-1926.
- 12 Karolkiewicz J, Michalak E, Pospieszna B, Deskur-Smielecka E, Nowak A, Pilczynska-Szczesniak L: Response of oxidative stress markers and antioxidant parameters to an 8-week aerobic physical activity program in healthy, postmenopausal women. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:e67-71.
- 13 de Oliveira VN, Bessa A, Jorge ML, Oliveira RJ, de Mello MT, De Agostini GG, Jorge PT, Espindola FS: The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:334-344.
- 14 Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, Weinstock RS, Baynard T, Figueroa A, Kanaley JA: Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:866-875.
- 15 Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, et al. Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Oct;15(10):2478-84.
- 16 American College of Sports Medicine: *Acsm's guidelines for exercise testing and prescription.*, ed 7. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 17 Karvonen J, Vuorimaa T: Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med* 1988;5:303-311.
- 18 Lundgren JD, Malcolm R, Binks M, O'Neil PM: Remission of metabolic syndrome following a 15-week low-calorie lifestyle change program for weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:144-150.
- 19 American College of Sports Medicine: *Acsm's health-related physical fitness assessment manual*, ed Third. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2009.
- 20 Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D: Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973;85:546-562.

- 21 Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Goransson LG, Brede C, Jonsson G: Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta* 2012;413:901-906.
- 22 Tatsch E, Bochi GV, Pereira Rda S, Kober H, Agertt VA, de Campos MM, Gomes P, Duarte MM, Moresco RN: A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate. *Clin Biochem* 2011;44:348-350.
- 23 Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K: Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-358.
- 24 Ellman GL: Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82:70-77.
- 25 Scagliusi FB, Ferriolli E, Pfrimer K, Laureano C, Cunha CS, Gualano B, Lourenco BH, Lancha AH, Jr.: Underreporting of energy intake in brazilian women varies according to dietary assessment: A cross-sectional study using doubly labeled water. *J Am Diet Assoc* 2008;108:2031-2040.
- 26 Fantuzzi G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-919; quiz 920.
- 27 Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA: The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:607-615.
- 28 Pedersen BK: The anti-inflammatory effect of exercise: Its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem* 2006;42:105-117.
- 29 Handschin C, Spiegelman BM: The role of exercise and pgc1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008;454:463-469.
- 30 Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K: Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from m1 to m2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev* 2010;16:105-118.
- 31 Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR: Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes* 2007;56:16-23.
- 32 Wolin MS: Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1430-1442.
- 33 Maeda S, Tanabe T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, Miyauchi T, Kuno S, Ajisaka R, Matsuda M: Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. *Hypertens Res* 2004;27:947-953.
- 34 Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM, Guimaraes GV: Effects of high-intensity aerobic interval training vs. Moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertens Res* 2010;33:836-843.

4 DISCUSSÃO

Esta dissertação objetivou investigar os benefícios do treinamento físico aeróbico sobre parâmetros bioquímicos de mulheres com SM, bem como sobre variáveis funcionais, antropométricas, composição corporal e a qualidade de vida. Com o propósito de responder estas questões centrais, analisamos inicialmente o impacto de um treinamento aeróbico moderado (TA) com duração de quinze semanas sobre variáveis sanguíneas referentes aos perfis lipídico, glicêmico, hepático, renal, oxidativo e inflamatório, além de parâmetros antropométricos, funcionais e sobre a percepção subjetiva da qualidade de vida (**Manuscrito 1**). Observamos que o TA modulou positivamente variáveis do perfil lipídico como colesterol total (CT), HDL e LDL (Tabela 1 - **Manuscrito 1**). Em um estudo de revisão, foi demonstrado que menores níveis de triglicérides (TG) resultantes do treinamento físico estão relacionados com a perda ponderal e com níveis basais aumentados de TG (DURSTINE *et al.*, 2002). Nesse contexto, nossas voluntárias apresentavam níveis desejados de TG no início da intervenção (Tabela 1 - **Manuscrito 1**). Já foi demonstrado que o aumento dos níveis de HDL relacionado com o TA, mesmo na ausência de perda ponderal, é comumente acompanhado da modulação da atividade das enzimas lipase lipoproteica e da lipase hepática (DUNCAN *et al.*, 2003), resultando em uma maior captura de CT e TG da circulação, além da síntese aumentada e catabolismo reduzido de HDL. Quinze semanas de TA não reduziram significativamente os níveis séricos de glicose em mulheres com SM. Esse achado corrobora resultados encontrados anteriormente, especulando-se que a redução ponderal é essencial para a alteração dos níveis glicêmicos circulantes (STENSVOLD *et al.*, 2010). Por sua vez, estudos demonstram que a ausência de mudanças nos níveis circulantes de glicose não exclui os efeitos benéficos do treinamento aeróbico relacionados com a sensibilidade insulínica, como o aumento da sensibilidade muscular à insulina e o aumento da atividade de enzimas mitocondriais no músculo esquelético de participantes diabéticos (WALLBERG-HENRIKSSON *et al.*, 1982).

Os níveis de flexibilidade apresentam relação oposta com a idade a partir da terceira década de vida e com o nível de atividade física, sendo que seu declínio está relacionado com a deterioração da capacidade de realizar atividades da vida diária (AVD), como levantar-se da cama ou de uma cadeira, caminhar, subir escadas e a ocorrência de dores (FATOUROS *et al.*, 2002). Nesse sentido, o TA demonstrou ser capaz de aumentar a flexibilidade dos músculos isquio-tibiais e da região lombar (Tabela 1 - **Manuscrito 1**), refletindo possíveis melhoras na

execução de AVD e na aptidão física relacionada à saúde. Os resultados obtidos no teste cardiorrespiratório de campo também demonstram uma adaptação funcional ao TA proposto (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2006). Observamos que, para uma dada frequência cardíaca e percepção subjetiva de esforço ao final de cada uma das quatro voltas na pista utilizada para a realização do teste, o tempo decorrido até as duas últimas voltas diminuiu significativamente quando comparado com o tempo decorrido antes da intervenção (Figura 1 - **Manuscrito 1**).

Após a realização do **manuscrito 1**, procuramos focar o trabalho acerca dos efeitos do TA sobre o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica, devido às relações existentes entre tais entidades com doenças crônicas não transmissíveis e às contradições encontradas na literatura acerca do papel protetor do exercício físico sobre a inflamação subclínica. Propusemos um protocolo de treinamento aeróbico um pouco diferente daquele aplicado no **manuscrito 1** (um pouco mais curto e com uma mais rápida progressão da intensidade). Os resultados apresentados evidenciam os benefícios de 12 semanas de treinamento aeróbico de intensidade moderada sobre a composição corporal, avaliada pelo método de absorciometria com raios X de dupla energia (DEXA). Observou-se uma diminuição no conteúdo adiposo total, bem como sua presença na região do tronco, braços e pernas, além de um aumento no conteúdo de massa muscular total após a intervenção (Tabela 2 - **Manuscrito 2**). Nesse contexto, evidências demonstram que o aumento do fluxo sanguíneo proporcionado pela prática de exercícios físicos acelera a liberação de ácidos graxos pelo tecido adiposo que serão entregues aos músculos, devido à estimulação hormonal do sistema nervoso simpático e à redução dos níveis plasmáticos de insulina (inibidora da lipólise) (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2006). Nesse sentido, uma das principais adaptações ao TA é a melhor responsividade dos adipócitos a lipólise, na qual os indivíduos conseguem poupar o glicogênio muscular e permitindo assim, maiores intensidades de treinamento até a ocorrência dos efeitos fatigantes da depleção de glicogênio (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2006).

A adiposidade excessiva resulta da interação complexa entre fatores metabólicos, genéticos, ambientais, sociais, comportamentais e até mesmo, raciais (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2006). Com relação às influências comportamentais, de uma forma simplista, o acúmulo de tecido adiposo representa um distúrbio no qual a ingesta calórica ultrapassa cronicamente o dispêndio energético. Em um estudo clássico (HIRSCH, 1971), foi demonstrado que a principal modificação de uma redução ponderal sobre o conteúdo adiposo em adultos é representada pela diminuição (encolhimento) do tamanho dos adipócitos sem mudanças sobre o número de células adiposas. Partindo do pressuposto que as voluntárias do

estudo não alteraram a ingesta calórica ao longo da intervenção (Tabela 3 - **Manuscrito 2**) e contrariando a hipótese de que o exercício exacerba inevitavelmente o apetite e a ingesta alimentar (KING, TREMBLAY e BLUNDELL, 1997), supõe-se que o equilíbrio energético negativo induzido pelo maior dispêndio calórico através das sessões cumulativas do TA alterou a equação para a perda de peso e modificou favoravelmente a composição corporal de mulheres com SM.

Citocinas são glicopeptídeos utilizados há décadas como marcadores sistêmicos da função imunológica. Considerando a capacidade do tecido adiposo em secretar citocinas pró-inflamatórias (PETERSEN e PEDERSEN, 2005; PEDERSEN, 2006; GLEESON *et al.*, 2011; YOU *et al.*, 2013), a redução de gordura armazenada na região do tronco (~0,85 kg) (Tabela 2 - **Manuscrito 2**) parece estar relacionada com os níveis circulantes de citocinas, como demonstrado através da diminuição dos níveis de IL-1 β , IL-6, TNF- α e interferon-gama (INF- γ) e do aumento da concentração de IL-10 (Figura 1 - **Manuscrito 2**). Entretanto, são encontrados resultados conflitantes na literatura sobre os efeitos do TA isolado sobre citocinas e/ou adipocinas em soro ou plasma em indivíduos com considerável risco cardiovascular. Enquanto o TA modulou positivamente todas as citocinas e/ou adipocinas circulantes avaliadas em alguns estudos (KADOGLOU *et al.*, 2007; IMAYAMA *et al.*, 2012) e parte destes marcadores em outros (GIANNOPOULOU *et al.*, 2005; POLAK *et al.*, 2006; JORGE *et al.*, 2011; JOSEPH *et al.*, 2011; YOSHIMURA *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2012), demais investigações não encontraram qualquer efeito de exercícios aeróbicos sobre as referidas variáveis (NASSIS *et al.*, 2005; ZOPPINI *et al.*, 2006; DEVRIES *et al.*, 2008; HUFFMAN *et al.*, 2008; CHRISTIANSEN *et al.*, 2010; JOHANNSEN *et al.*, 2012). Tais diferenças entre os estudos estão relacionadas aos níveis basais de citocinas da amostra estudada, às modificações sobre a composição corporal, à seleção dos marcadores inflamatórios e à influência da última sessão do treinamento, bem como às diferentes intensidades e durações das sessões de treinamento físico (BEAVERS, BRINKLEY e NICKLAS, 2010; YOU *et al.*, 2013). Nesse contexto, importantes estudos de revisão que discutem os efeitos anti-inflamatórios do treinamento físico (PETERSEN e PEDERSEN, 2005; MATHUR e PEDERSEN, 2008; GLEESON *et al.*, 2011) têm focado em três principais mecanismos: redução da gordura visceral, redução da expressão de receptores do tipo *Toll* (TLRs) em monócitos e macrófagos e maior produção e secreção de citocinas anti-inflamatórias pelos músculos (miocinas), além de outros mecanismos registrados anteriormente (**manuscrito 2**).

A expansão do tecido adiposo resulta na produção aumentada de adipocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , leptina, IL-6 e interleucina-18. O treinamento físico regular pode

oportunizar a redução da circunferência da cintura, bem como do tecido adiposo abdominal e visceral, em homens e mulheres de qualquer idade (ROSS e BRADSHAW, 2009). Dessa forma, evidências postulam que a prática regular de exercícios físicos reduz a inflamação sistêmica via uma menor secreção de adipocinas pró-inflamatórias decorrente de uma menor quantidade de tecido adiposo abdominal armazenado (GLEESON *et al.*, 2011; YOU *et al.*, 2013). Interessantemente, estudos com roedores obesos demonstram que o treinamento físico inibe a infiltração de macrófagos tipo 1 (M1) no tecido adiposo, os quais são ativados por TLR e INF- γ e produzem IL-6 e TNF- α , e que o treinamento acelera a transformação de M1 em macrófagos tipo 2 (M2), os quais produzem citocinas anti-inflamatórias (KAWANISHI *et al.*, 2010). TLRs são proteínas encontradas em superfícies celulares e membranas intracelulares que agem na detecção de patógenos e no reconhecimento de substâncias secretadas após o dano tecidual, como proteínas de choque térmico (GLEESON *et al.*, 2011), resultando no aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias. Estudos demonstram que indivíduos ativos apresentam menor expressão de TLR tipo 4 (TLR4) de superfície celular em monócitos do que seus pares sedentários (FLYNN e MCFARLIN, 2006), embora os mecanismos reguladores destes efeitos permaneçam sem maiores esclarecimentos (GLEESON *et al.*, 2011).

O fator de transcrição NF κ B, o qual pode ser ativado por EROs intracelulares e assim translocado do citoplasma para o núcleo, regula a expressão e a produção de muitos marcadores inflamatórios, incluindo citocinas, fatores quimioatraentes, metaloproteínases e moléculas de adesão (JACKSON *et al.*, 2002). Foi demonstrado que a redução ponderal via mudanças no estilo de vida reduz a atividade do NF κ B em células mononucleares (linfócitos e monócitos) de mulheres obesas, através da modulação de seus inibidores I κ B- α and I κ B- β , estando associado com a diminuição de marcadores plasmáticos pró-inflamatórios (SHEU *et al.*, 2008). Com relação à IL-6, sabe-se que ela é secretada pelo músculo esquelético durante o exercício físico e que estimula a lipólise e a glicogenólise, contrastando com a secreção pelo tecido adiposo e pelas células imunes durante o episódio de inflamação persistente (BRUUNSGAARD, 2005; WOLSK *et al.*, 2010). O aumento dos níveis de IL-6 durante o exercício físico é transitório e ocorre através da atividade da proteína quinase ativada por AMP, que estimula a geração de ATP, os transportadores de glicose do músculo esquelético e a oxidação de ácidos graxos, com os níveis basais da IL-6 sendo normalizados poucas horas após a sessão (PETERSEN e PEDERSEN, 2005; GLEESON *et al.*, 2011). Este aumento transitório na corrente sanguínea estimula a produção da potente citocina anti-inflamatória IL-10 e a inibição da produção de TNF- α e IL-1 β (GLEESON *et al.*, 2011). Dessa forma, o efeito

cumulativo dos aumentos transitórios nos níveis de IL-6 proporcionados pelas sessões de exercício é responsável por parte do efeito anti-inflamatório do treinamento físico.

A obesidade e a SM também estão intimamente relacionadas com a ocorrência do estresse oxidativo (VINCENT e TAYLOR, 2006). Objetivando investigar a capacidade do TA em atenuar tal associação, avaliamos os seguintes marcadores sistêmicos: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), produtos avançados de oxidação proteica (AOPP), nitritos e nitratos (NOx) e grupos tióis (TT) (Figura 2 - **Manuscrito 1**, Tabela 4 - **Manuscrito 2**). Apesar de a técnica do TBARS ser criticada como marcador de lipoperoxidação devido à sua baixa especificidade, investigações têm demonstrado uma diminuição em seus níveis após um programa de TA (GORDON *et al.*, 2008; IBORRA *et al.*, 2008; KAROLKIEWICZ *et al.*, 2009). Na mesma linha, os AOPP têm sido reconhecidos como potencialmente úteis na determinação do dano proteico (HANASAND *et al.*, 2012), embora pouquíssimos estudos tenham relacionado seus níveis com o treinamento físico. AOPP compreendem pentosidina, grupos carbonila e ligações cruzadas de ditirosina e são mediadores da ativação monocitária (HANASAND *et al.*, 2012). Com relação aos marcadores antioxidantes, os grupos tióis são encontrados na estrutura do tripeptídeo de função antioxidante não-enzimático glutathiona (GSH), o qual é substrato das famílias de enzimas glutathiona peroxidases e contribui na regulação de diversos processos biológicos (FINAUD, LAC e FILAIRE, 2006).

O exercício físico pode aumentar em até 20 vezes o consumo de oxigênio devido à maior demanda energética em diversos órgãos e tecidos em relação ao repouso (FINAUD, LAC e FILAIRE, 2006), sendo seguido pelo aumento concomitante na formação de EROs devido à maior atividade da cadeia respiratória (DI MEO e VENDITTI, 2001). Entretanto, esses repetidos aumentos na produção de EROs provocados pelas sessões de exercício físico, quando cronicamente, tornam o sistema de defesa antioxidante mais eficiente, estabelecendo um equilíbrio entre os danos induzidos pelas EROs e os sistemas de reparos antioxidantes (FINAUD, LAC e FILAIRE, 2006). Nesse sentido, um estudo clássico demonstrou que a geração de EROs proporcionada pelo exercício físico é a própria estimuladora da biogênese mitocondrial e das adaptações decorrentes do treinamento físico (DAVIES *et al.*, 1982). Dessa forma, entendemos que 12 semanas de treinamento aeróbico em uma intensidade entre 50-65% da frequência cardíaca de repouso em mulheres destreinadas com SM foram suficientes para ativar o sistema de defesa antioxidante e assim, acionar sua *upregulation* e promover adaptações.

Apesar de não apresentarmos um grupo controle e do relativo pequeno tamanho amostral (**manuscrito 2**), notamos que diversos outros estudos avaliando a relação entre o

treinamento aeróbico e marcadores sistêmicos de inflamação e estresse oxidativo em populações com considerável risco cardiovascular também optaram por não avaliar um grupo controle e contaram com um número similar ou ainda menor de sujeitos submetidos aos treinamentos físicos aeróbicos (REYNOLDS *et al.*, 2002; ELOSUA *et al.*, 2003; NASSIS *et al.*, 2005; ZOPPINI *et al.*, 2006; YOSHIDA *et al.*, 2010; SANTOS *et al.*, 2012).

5 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados apresentados nesta dissertação, conclui-se que:

- O treinamento aeróbico de intensidade moderada sem concomitante orientação nutricional induz efeitos positivos sobre parâmetros funcionais, antropométricos e bioquímicos, além de melhoras sobre a qualidade de vida de mulheres com SM, mesmo na ausência de perda ponderal;

- A redução da inflamação crônica e do estresse oxidativo sistêmico decorrentes do treinamento aeróbico moderado em mulheres com SM é acompanhada de uma menor quantidade de tecido adiposo total e na região do tronco;

5.1 Perspectivas

São situações que merecem ser investigadas:

- A relação entre e os efeitos do treinamento aeróbico sobre marcadores séricos/plasmáticos de inflamação e a expressão gênica por mRNA destas citocinas em células mononucleares de sangue periférico (PBMC) em pacientes com SM;

- A relação entre e os efeitos do treinamento físico sobre marcadores oxidativos em soro ou plasma e os mesmos em PBMC; além do impacto do treinamento sobre a bioenergética (atividade dos complexos da cadeia respiratória) das PBMC em obesos;

- A relação entre e os efeitos do treinamento aeróbico sobre marcadores oxidativos e inflamatórios de pacientes obesos metabolicamente saudáveis (pessoas com IMC ≥ 30 kg/m² sem concomitante resistência insulina, hipertensão e dislipidemia);

- Os efeitos agudos do exercício físico sobre marcadores oxidativos em PBMC após a ingestão de refeições com diferentes composições.

REFERÊNCIAS

- AVOGARO, A.; DE KREUTZENBERG, S. V. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. **Clin Chim Acta**, Amsterdam, v. 360, n. 1-2, p. 9-26, oct. 2005.
- BRUUNSGAARD, H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. **J Leukoc Biol**, New York, v. 78, n. 4, p. 819-835, oct. 2005.
- CHRISTIANSEN, T. et al. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 298, n. 4, p. E824-31, apr. 2010.
- COOPER, C. E. et al. Exercise, free radicals and oxidative stress. **Biochem Soc Trans**, London, v. 30, n. 2, p. 280-285, apr. 2002.
- DAVIES, K. J. et al. Free radicals and tissue damage produced by exercise. **Biochem Biophys Res Commun**, New York, v. 107, n. 4, p. 1198-1205, aug. 1982.
- DI MEO, S.; VENDITTI, P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. **Biol Signals Recept**, Basel, v. 10, n. 1-2, p. 125-140, jan-apr. 2001.
- DUNCAN, G. E. et al. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. **Diabetes Care**, New York, v. 26, n. 3, p. 557-562, mar. 2003.
- DUNSTAN, D. W. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. **Diabetes Care**, New York, v. 25, n. 5, p. 829-834, may 2002.
- DURSTINE, J. L. et al. Lipids, lipoproteins, and exercise. **J Cardiopulm Rehabil**, Philadelphia, v. 22, n. 6, p. 385-398, nov-dec. 2002.
- ECKEL, R. H. et al. The metabolic syndrome. **Lancet**, London, v. 375, n. 9710, p. 181-183, jan. 2010.
- ELOSUA, R. et al. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 167, n. 2, p. 327-334, apr. 2003.

- FATOUROS, I. G. et al. The effects of strength training, cardiovascular training and their combination on flexibility of inactive older adults. **Int J Sports Med**, Stuttgart, v. 23, n. 2, p. 112-119, feb. 2002.
- FERREIRA, F. C. et al. Circuit resistance training in sedentary women: body composition and serum cytokine levels. **Appl Physiol Nutr Metab**, Ottawa, v. 35, n. 2, p. 163-171, apr. 2010.
- FINAUD, J.; LAC, G.; FILAIRE, E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. **Sports Med**, Auckland, v. 36, n. 4, p. 327-358, 2006.
- FLYNN, M. G.; MCFARLIN, B. K. Toll-like receptor 4: link to the anti-inflammatory effects of exercise? **Exerc Sport Sci Rev**, New York, v. 34, n. 4, p. 176-181, oct. 2006.
- FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 3, p. 356-359, jan. 2002.
- FORTMANN, S. P. et al. Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med**, Philadelphia, nov. 2013.
- FRANCO, G. P. P. et al. Síndrome metabólica em hipertensos de Cuiabá - MT: prevalência e fatores associados. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 92, p. 472-478, jun. 2009.
- GARCIA-LOPEZ, D. et al. Effects of strength and endurance training on antioxidant enzyme gene expression and activity in middle-aged men. **Scand J Med Sci Sports**, Copenhagen, v. 17, n. 5, p. 595-604, oct. 2007.
- GORDON, L. A. et al. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. **BMC Complement Altern Med**, London, v. 8, p. 21, may 2008.
- GORTER, P. M. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 173, n. 2, p. 363-369, apr. 2004.
- GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, Dallas, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, oct. 2005.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. **Free radicals in biology and medicine**. Oxford: University Press, 2007. 888 p.

HIGDON, J. V.; FREI, B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, Dallas, v. 23, n. 3, p. 365-367, mar. 2003.

HIRSCH, J. Adipose cellularity in relation to human obesity. **Adv Intern Med**, New York, v. 17, p. 289-300, 1971.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, London, v. 444, n. 7121, p. 860-867, dec. 2006.

HUFFMAN, K. M. et al. Relationships between adipose tissue and cytokine responses to a randomized controlled exercise training intervention. **Metabolism**, New York, v. 57, n. 4, p. 577-583, apr. 2008.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 84, p. 3-28, apr. 2005.

IBORRA, R. T. et al. Aerobic exercise training improves the role of high-density lipoprotein antioxidant and reduces plasma lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. **Scand J Med Sci Sports**, Copenhagen, v. 18, n. 6, p. 742-750, dec. 2008.

IMAYAMA, I. et al. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. **Cancer Res**, Chicago, v. 72, n. 9, p. 2314-2326, may 2012.

JACKSON, M. J. Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or key regulators of muscle function? **Free Radic Biol Med**, New York, v. 44, n. 2, p. 132-141, jan. 2008.

JACKSON, M. J. et al. Antioxidants, reactive oxygen and nitrogen species, gene induction and mitochondrial function. **Mol Aspects Med**, Oxford, v. 23, n. 1-3, p. 209-285, feb-june. 2002.

JOHANNSEN, N. M. et al. Effect of different doses of aerobic exercise on total white blood cell (WBC) and WBC subfraction number in postmenopausal women: results from DREW. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 7, n. 2, p. e31319, feb. 2012.

JONES, G. L.; SUTTON, A. Quality of life in obese postmenopausal women. **Menopause Int**, London, v. 14, n. 1, p. 26-32, mar. 2008.

JORGE, M. L. et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism**, New York, v. 60, n. 9, p. 1244-1252, sep. 2011.

JOSEPH, L. J. et al. Weight loss and low-intensity exercise for the treatment of metabolic syndrome in obese postmenopausal women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, Washington, v. 66, n. 9, p. 1022-1029, sep. 2011.

KADOGLU, N. P. et al. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, New York, v. 30, n. 3, p. 719-721, mar. 2007.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S. Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Metabolism**, New York, v. 55, n. 11, p. 1500-1507, nov. 2006.

KING, N. A.; TREMBLAY, A.; BLUNDELL, J. E. Effects of exercise on appetite control: implications for energy balance. **Med Sci Sports Exerc**, Madison, v. 29, n. 8, p. 1076-1089, aug. 1997.

LAAKSONEN, D. E. et al. Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. **Ann Med**, Helsinki, v. 36, n. 5, p. 332-346, 2004.

LEE, Y. H.; PRATLEY, R. E. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. **Curr Diab Rep**, Philadelphia, v. 5, n. 1, p. 70-75, feb. 2005.

LEITE, M. L. et al. Features of metabolic syndrome in non-diabetic Italians and Brazilians: a discriminant analysis. **Int J Clin Pract**, Esher, v. 61, n. 1, p. 32-38, jan. 2007.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, London, v. 420, n. 6917, p. 868-874, dec. 2002.

LU, J. M. et al. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. **J Cell Mol Med**, Oxford, v. 14, n. 4, p. 840-860, apr. 2010.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators Inflamm**, Sylvania, v. 2008, p. 109502, jan. 2008.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Essentials of exercise physiology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 1068 p.

MENDEZ-OTERO, R. et al. Terapia celular no acidente vascular cerebral. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São José do Rio Preto, v. 31, p. 99-103, 2009.

NASSIS, G. P. et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. **Metabolism**, New York, v. 54, n. 11, p. 1472-1479, nov. 2005.

PASSOS, V. M. D. A.; ASSIS, T. D.; BARRETO, S. M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiol Serv Saúde**, Brasília, v. 15, p. 35-45, jan-mar. 2006.

POLAK, J. et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. **Metabolism**, New York, v. 55, n. 10, p. 1375-1381, oct. 2006.

PORTAL DA SAÚDE, SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Vigilância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis**. Brasil, 2013. Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31877>.
Acesso em: 24/08/13.

RAHMAN, K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. **Clin Interv Aging**, Auckland, v. 2, n. 2, p. 219-236, 2007.

REICHKENDLER, M. H. et al. Exercise training favors increased insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle in contrast to adipose tissue: a randomized study using FDG PET imaging. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 305, n. 4, p. E496-506, aug.2013.

REYNOLDS, T. H. T. et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity independent of plasma tumor necrosis factor-alpha levels in older female hypertensives. **Metabolism**, New York, v. 51, n. 11, p. 1402-1406, nov. 2002.

ROSS, R.; BRADSHAW, A. J. The future of obesity reduction: beyond weight loss. **Nat Rev Endocrinol**, London, v. 5, n. 6, p. 319-325, june 2009.

SANTOS, R. V. et al. Moderate exercise training modulates cytokine profile and sleep in elderly people. **Cytokine**, Philadelphia, v. 60, n. 3, p. 731-735, dec. 2012.

SCHAUN, M. I. et al. The effects of periodized concurrent and aerobic training on oxidative stress parameters, endothelial function and immune response in sedentary male individuals of middle age. **Cell Biochem Funct**, Oxford, v. 29, n. 7, p. 534-542, oct. 2011.

SHEU, W. H. et al. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. **Obesity (Silver Spring)**, Malden, v. 16, n. 5, p. 1033-1038, may 2008.

SINGH, P. P. et al. Reconvene and reconnect the antioxidant hypothesis in human health and disease. **Indian J Clin Biochem**, New Delhi, v. 25, n. 3, p. 225-243, july. 2010.

STENSVOLD, D. et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. **J Appl Physiol (1985)**, Bethesda, v. 108, n. 4, p. 804-810, apr. 2010.

SZOSTAK, J.; LAURANT, P. The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. **Clin Sci (Lond)**, London, v. 121, n. 3, p. 91-106, aug. 2011.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, Dallas, v. 106, n. 25, p. 3143-3421, dec 2002.

TOUMI, H.; BEST, T. M. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? **Br J Sports Med**, London, v. 37, n. 4, p. 284-286, aug. 2003.

VIÑA, J. et al. Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats; role of xanthine oxidase and protection by allopurinol. **IUBMB Life**, London v. 49, n. 6, p. 539-544, jun2 2000.

VOZAROVA, B. et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. **Diabetes**, New York, v. 51, n. 2, p. 455-461, feb. 2002.

WALLBERG-HENRIKSSON, H. et al. Increased peripheral insulin sensitivity and muscle mitochondrial enzymes but unchanged blood glucose control in type I diabetics after physical training. **Diabetes**, New York, v. 31, n. 12, p. 1044-1050, dec. 1982.

WILUND, K. R. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? **Clin Sci (Lond)**, London, v. 112, n. 11, p. 543-555, june 2007.

WOLSK, E. et al. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 299, n. 5, p. E832-40, nov. 2010.

YOSHIDA, H. et al. Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. **J Atheroscler Thromb**, Tokyo, v. 17, n. 11, p. 1160-1166, nov. 2010.

YOSHIMURA, E. et al. A 12-week aerobic exercise program without energy restriction improves intrahepatic fat, liver function and atherosclerosis-related factors. **Obes Res Clin Pract**, Amsterdam, v. 5, n. 3, p. e169-266, july-sep. 2011.

ZALDIVAR, F. et al. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. **J Appl Physiol (1985)**, Bethesda, v. 100, n. 4, p. 1124-1133, apr. 2006.

ZOPPINI, G. et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, Amsterdam, v. 16, n. 8, p. 543-549, dec. 2006.

ANEXOS

ANEXO A – Questionário SF-36 de Qualidade de Vida

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____

Função exercida no trabalho: _____

Há quanto tempo exerce essa função: _____

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca

a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitiva mente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitiva mente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha	1	2	3	4	5

saúde vai piorar					
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS
NÚCLEO DE ESTUDOS EM EXERCÍCIO FÍSICO E
SAÚDE – NESEFIS**



Este projeto, denominado “Efeitos de um programa de exercícios físicos orientado e do acompanhamento nutricional individualizado sobre alguns fatores de risco da síndrome metabólica” tem como objetivo verificar quais os efeitos de um programa de exercícios físicos orientado com exercícios aeróbicos e de musculação, e do acompanhamento nutricional individualizado sobre alguns fatores de risco da síndrome metabólica. Serão avaliados: obesidade abdominal, diabetes mellitus, dislipidemias e hipertensão arterial.

A importância deste tipo de trabalho está na idéia que, quanto mais se tiver conhecimento dos benefícios da prática regular de diferentes tipos de exercícios na prevenção e tratamento de diferentes tipos de doenças, mais se poderá evitar o desenvolvimento destas, evitando-se mais mortes e gasto de dinheiro público com doenças que podem facilmente ser prevenidas.

Os participantes realizarão exercício aeróbico ou resistido três vezes por semana, durante 12 semanas. No início e no final deste período, todos os participantes serão avaliados com a medida da cintura e o exame de sangue para verificar os níveis de colesterol, triglicérides, glicose e da pressão arterial.

Serão considerados critérios de inclusão: ter o diagnóstico de Síndrome Metabólica e ter idade entre 18 e 65 anos. Serão critérios de exclusão: alterar a medicação e/ou a alimentação durante o período do estudo e faltar mais que 80% das sessões.

Serão critérios de exclusão: alterar a medicação durante o período do estudo, faltar mais que uma vez no tratamento nutricional ou faltar mais que um dia na semana, no programa de exercícios físicos.

Os participantes não terão nenhum tipo de gasto, não correm nenhum tipo de risco e terão os benefícios gerais da prática de exercícios físicos sob orientação especializada. A participação neste estudo é livre e voluntária, podendo o participante desistir de participar em qualquer momento da pesquisa, sem ônus ou penalização. A identidade de todos os participantes permanecerá em sigilo.

Eu, _____ após ler as informações acima, concordo em participar deste estudo.

Assinatura do participante

Assinatura do Prof. Responsável

Santa Maria, _____ de _____ de _____.

ESCLARECIMENTO: Caso exista dúvida quanto a sua participação entrar em contato com Daniela L dos Santos pelo telefone 99614803.

Qualquer outra dúvida ou denúncia, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM: Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Sala 736 - Fone: 55 - 3220 9362.

APÊNDICE B – Anamnese

PROJETO SÍNDROME METABÓLICA

NOME: _____

DATA NASC: ____/____/____ MENSTRUA? _____

ENDEREÇO: _____

FONES: _____

E-MAIL: _____

PROFISSÃO: _____

CONVÊNIO MÉDICO: ()NÃO ()SIM, Qual? _____

EM CASO DE EMERGÊNCIA AVISAR: _____ FONE: _____

TIPO SANGUÍNEO: _____ ALERGIAS: ()NÃO ()SIM,
Quais? _____

FUMANTE: ()NÃO ()EX-FUMANTE ()SIM, ___ Cigarros/dia

PATOLOGIAS: 1 HIPERTENSÃO ARTERIAL/ 2 DIABETES MELLITUS/ 3
COLESTEROL ALTO/ 4 OBESIDADE/ 5 TRIGLICÉRIDES ELEVADOS/ 6
DEPRESSÃO/ANSIEDADE/ 7 ASMA/ 8 ANGINA OU ALGUMA DOENÇA
CARDIOVASCULAR (DERRAME, INFARTO/ AVC/ TROMBOSE, etc/ 9 CÂNCER/ 10
DISFUNÇÃO HEPÁTICA/ 11 DISFUNÇÃO RENAL.

DIAGNOSTICADAS EM VOCÊ: _____ OUTRAS: _____

NO SEU PAI: _____ OUTRAS: _____

NA SUA MÃE: _____ OUTRAS: _____

NOS SEUS (SUAS) AVÔS (AVÓS) E TIOS (AS): _____ OUTRAS: _____

MEDICAÇÕES EM USO: (NOME E DOSE)

() ANTIHIPERTENSIVO _____

() HIPOGLICEMIANTE _____

() DIURÉTICO _____

() ANTIDEPRESSIVO/ ANSIOLÍTICO _____

() ANTIDISLIPIDÊMICO _____

() BETABLOQUEADOR _____

CIRURGIAS: _____

LESÕES:

() ARTICULARES _____

() MUSCULARES _____

() ÓSSEAS _____

