

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**EFEITO DO TREINAMENTO HIPÓXICO
INTERMITENTE SOBRE O GANHO DE PESO,
CONSUMO CALÓRICO E PERFIL BIOQUÍMICO EM
RATOS SUBMETIDOS À DIFERENTES DIETAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Róli Rodrigues Simões

Santa Maria, RS, Brasil

2011

**EFEITO DO TREINAMENTO HIPÓXICO INTERMITENTE
SOBRE O GANHO DE PESO, CONSUMO CALÓRICO E
PERFIL BIOQUÍMICO EM RATOS SUBMETIDOS À
DIFERENTES DIETAS**

Róli Rodrigues Simões

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

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Amália Pavanato

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Eliane Maria Zanchet

Santa Maria, RS, Brasil

2011

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**EFEITO DO TREINAMENTO HIPÓXICO INTERMITENTE SOBRE
O GANHO DE PESO, CONSUMO CALÓRICO E PERFIL BIOQUÍMICO
EM RATOS SUBMETIDOS À DIFERENTES DIETAS**

elaborada por

Róli Rodrigues Simões

como requisito parcial para obtenção do grau de

Mestre em Farmacologia

COMISSÃO EXAMINADORA

Maria Amália Pavanato, Dr^a
(Presidente/Orientadora)

Nilda Berenice Vargas Barbosa, Dr^a
(UFSM)

Cinthia Melazzo A. Mazzanti, Dr^a
(UFSM)

Marilise Escobar Bürger, Dr^a
Suplente
(UFSM)

Santa Maria, 21 de julho de 2011.

Aos meus familiares

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, por todo o carinho, incentivos e investimentos que recebi;

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Eliane Maria Zanchet, por toda a ajuda, apoio, tanto moral quanto financeiro, sem os quais não teria conseguido terminar o mestrado. Pela confiança, incentivos, compartilhamento de seus conhecimentos e, em especial, sua amizade;

Ao Prof. Dr. Luiz Osório Cruz Portela por ter cedido toda a aparelhagem para execução da parte do treinamento hipóxico e por sua grande contribuição na parte escrita da dissertação;

À professora Dr^a Maria Amália Pavanato pela colaboração ao ceder seu laboratório para realização das análises pró-oxidantes e antioxidantes;

À acadêmica de Medicina Veterinária Aline Dutra por sua ajuda, extrema dedicação na realização do experimento, além de sua amizade;

À acadêmica de Medicina Veterinária Larissa Lemes por sua ajuda na realização do experimento, e sua amizade;

Aos colegas do EAON, Isabela Finamor, Ana Paula Riffel, Etiane Saccol, Giovana Ourique e Diogo Gabriel pela ajuda e paciência ao me ensinarem os procedimentos laboratoriais;

Ao laboratório LACVET, especialmente à Prof^a Dr^a Sônia Terezinha dos Anjos Lopes e à Médica Veterinária Raqueli França, pela realização das análises bioquímicas e hematológicas;

À Prof^a Dr^a Maria Ester Pereira e sua aluna de iniciação científica, Cláudia de Oliveira, pelo auxílio na coleta de material e análises de parte dos parâmetros bioquímicos;

À Prof^a Dr^a Kátia Padilha Barreto agradeço pela contribuição na revisão da dissertação;

Ao Prof. Dr. Leonir Pascoal por sua contribuição ao elaborar as tabelas nutricionais;

Ao Prof. Dr. José Laerte Nörnberg por seu laboratório realizar a análise das dietas;

Ao sr. Luis Fernando Costa, que tem sido como um pai, por todo carinho, amizade e ajuda nos momentos difíceis;

Aos meus amigos, verdadeiros amigos, que ficaram ao meu lado nos momentos bons e tristes;

Aos meus companheiros de luta da Soka Gakkai, por todo carinho e amizade, em especial à Vergínia Rossato, pela sua amizade nos momentos difíceis;

Ao meu Mestre, Dr. Daisaku Ikeda, que mesmo longe, sempre pude contar com seu apoio e incentivo, e que sempre tive a certeza de nunca estar sozinha;

À todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para que eu pudesse realizar meus experimentos e concluir o mestrado;

À CAPES pela bolsa concedida;

À Universidade Federal de Santa Maria e ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia pela oportunidade de realização deste curso.

RESUMO

Dissertação de Mestrado

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia

Universidade Federal de Santa Maria

EFEITO DO TREINAMENTO HIPÓXICO INTERMITENTE SOBRE O GANHO DE PESO, CONSUMO CALÓRICO E PERFIL BIOQUÍMICO EM RATOS SUBMETIDOS À DIFERENTES DIETAS

AUTORA: RÓLI RODRIGUES SIMÕES

ORIENTADORA: MARIA AMÁLIA PAVANATO

CO-ORIENTADORA: ELIANE MARIA ZANCHET

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 21 de julho de 2011.

Este trabalho investigou o efeito de sessões de treinamento hipóxico intermitente (THI) sobre o peso corporal, consumo calórico e variáveis bioquímicas em ratos Wistar alimentados com dieta padrão (DP) ou dieta hipercalórica (DH). Quarenta ratos foram divididos em dois grupos e alimentados com DP ou DH. Na seqüência foram subdivididos em quatro grupos e submetidos às sessões de hipóxia intermitente (HI) ou normóxia (N) por 30 dias. Os grupos formados foram: DP/N, DP/HI, DH/N e DH/IH. Os grupos submetidos ao THI seguiram o seguinte protocolo: 15 minutos de hipóxia com a concentração de O₂ inspirado variando entre 10 a 15% e 5 minutos para reoxigenação. Os grupos normóxia foram expostos às mesmas condições, porém com concentrações normais de O₂ (21%). O peso corporal e o consumo de ração foram avaliados a cada dois dias. No dia 31, os animais foram anestesiados e o sangue foi coletado por punção cardíaca. As variáveis bioquímicas analisadas foram: colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL), glicose, lactato desidrogenase (LDH), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), glicogênio muscular e hepático. Com relação às dietas, a DH promoveu maior ganho de peso somente nos grupos em normoxia. A ingesta calórica diminuiu significativamente no subgrupo DH/HI. Embora a média do peso corporal não tenha diminuído significativamente, as diferenças em percentagens mostraram uma redução no subgrupo DH/HI. No perfil bioquímico, o THI alterou somente a LDH, aumentando-a no subgrupo DP e a AST, diminuindo-a no subgrupo DH. Nossos achados permitem sugerir que o THI pode ter um papel promissor na prevenção da obesidade e mais estudos são necessários para avaliar seus efeitos na prevenção/tratamento de outras patologias.

Palavras-chave: treinamento hipóxico intermitente, dietas, bioquímica sérica, peso corporal, ratos Wistar.

ABSTRACT

Dissertation of Master's Degree

Post-Graduating Program in Pharmacology

Federal University of Santa Maria

AUTHOR: RÓLI RODRIGUES SIMÕES

ADVISER: DR^a MARIA AMÁLIA PAVANATO

CO-ADVISER: DR^a ELIANE MARIA ZANCHET

Date and Place of Defense: July 21th, 2011, Santa Maria

This work investigated the effect of intermittent hypoxic training (IHT) sessions under bodyweight, food intake and biochemical parameters in Wistar rats fed normo fat (NF) and high fat (HF) diets. Forty rats were divided in two groups, which were fed a NF or a HF diet. Afterwards the rats were subdivided in four groups and submitted to intermittent hypoxia (IH) or normoxia (N) sessions for 30 days. Groups formed: NF/N, NF/IH, HF/N and HF/IH. The groups submitted to IHT followed this protocol: 15 minutes hypoxia, 10-15% inspired O₂ and 5 minutes for reoxygenation). Sham group was exposed to the same conditions but with normal O₂ concentrations (21%). Bodyweight and food intake were measured every two days. The rats were anesthetized on day 31 and the blood was sampled by cardiac puncture for analyses. The biochemical parameters analyzed were: total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density cholesterol (HDL), glucose, lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and muscle and hepatic glycogen. In regard to diets, the HF group promoted the biggest weight gain just in normoxia groups. The food intake decrease significantly in HF/IH subgroup compared to HF/N. Although the average of the corporal weight did not decrease significantly, the differences in percentages had shown a reduction in HF/IH subgroup. In the profile biochemist, the IHT only modified the LDH, increasing it in NF subgroup and the AST, diminishing it in HF subgroup. Our findings allow to suggest that the IHT can have a promising role in the prevention of the obesity and more studies are needed to evaluate its effect in the prevention/treatment of other diseases.

Key words: Intermittent hypoxic training, diets, biochemical parameters, bodyweight, Wistar rats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Ativação de genes através do fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF).....	24
--	----

LISTA DE TABELAS

TABLE 1 - Effect of IHT on food intake.....	49
TABLE 2 - Effect of IHT on bodyweight in rats.....	50
TABLE 3 - Effect of IHT on biochemical parameters in blood serum.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Ácido graxo
AGI	Ácido graxo insaturado
AGS	Ácido graxo saturado
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
ATP	Trifosfato de adenosina
Ca	Elemento cálcio
Ca ⁺⁺	Íon cálcio
CT	Colesterol Total
DCV	Doença Cardiovascular
DH	Dieta Hipercalórica
DP	Dieta Padrão
EPO	Eritropoietina
GLUT 1	Transportador de glicose 1
GLUT 3	Transportador de glicose 3
HDL	Lipoproteína de alta densidade

HI	Hipóxia intermitente
HIF	Fator de transcrição induzido por hipóxia
HF	High fat
H ₂ O	Água
HRE	Elementos responsivos à hipóxia
IH	Intermitent hypoxia
IHT	Intermitent hypoxic training
K _{ATP}	Canais de potássio ATP-sensíveis
Kcal	Quilocalorias
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDH	Lactato Desidrogenase
mitoKATP	Canais de potássio mitocondrial ATP-sensíveis
mRNA	Ácido ribonucléico mensageiro
MUFAS	Ácidos graxos monoinsaturados
N	Normóxia
NAD	Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina
NF	Normo fat
NOS	Óxido nítrico sintase
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
O ₂	Oxigênio molecular
P	Elemento fósforo
PKC	Proteína kinase C
PO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PUFAS	Ácidos graxos poliinsaturados
sarckATP	Canais de potássio sarcolemal ATP-sensíveis
SD	Desvio padrão
TC	Total Cholesterol

THI	Treino hipótico intermitente
TG	Triacilgliceróis (triglicerídeos)
VEGF	Fator de crescimento endotelial
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivo Geral	15
2.2	Objetivos Específicos.....	15
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
3.1	Hipóxia e Hipóxia Intermitente.....	16
3.2	Alterações Fisiológicas da Hipoxia Intermitente.....	19
3.3	Mecanismos Moleculares e Celulares envolvidos na Hipoxia	21
3.4	Dieta, Dislipidemias e Hipoxia Intermitente.....	25
4	MANUSCRITO.....	29
5	CONCLUSÕES.....	51
6	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

A hipóxia é um estado de baixo teor de oxigênio (O_2) nos tecidos que pode ocorrer por diversos fatores. É geralmente considerada perigosa em tecidos com altas necessidades de O_2 , como o cerebral (GOZAL, DANIEL, DOHANICH, 2001). A sobrevivência dos tecidos ao estresse hipóxico indica que respostas adaptativas são mobilizadas para compensar a falta de O_2 celular (JUNG et al. , 2008).

O treinamento hipóxico intermitente (THI) surgiu na década de 30 na União Soviética. É caracterizado por uma regular e repetida exposição à condições hipóxicas, como as encontradas por escaladores ou atletas que treinam em altas altitudes, intercalada com períodos de respiração normal (21% O_2), durante um período que pode variar de dias à semanas (ANDERSON, HONIGMAN, 2011). É usado para pré-aclimatação à altitudes, para melhorar a performance nos esportes e no tratamento e/ou profilaxia de diversas doenças, como as cardiovasculares (SEREBROVSKAYA, 2002).

As dislipidemias são consideradas um grande problema para a saúde pública no mundo inteiro e caracterizam-se por um aumento anormal em um ou mais constituintes lipídicos sanguíneos e sendo fatores de risco para diversos problemas, como as doenças cardiovasculares (DCV) (LIMA, 1999). Essas estão entre as principais causas de morte em diversos países do mundo, incluindo o Brasil que aparece em 9º lugar na lista dos países cuja população morre mais de doenças cardíacas, em números absolutos, e é o 6º de derrames. É previsto que as DCV irão matar mais de 24 milhões de pessoas por ano até 2030. No Brasil, em 2002, foram registradas 139.601 mortes por doenças cardíacas e 129.172 por derrames.

Atualmente, cerca de 17 milhões de pessoas morrem anualmente em consequência dessas enfermidades (PICON, POLANCZYK, AMARAL, 2002; LOTUFO, 2010).

Múltiplos são os fatores de risco para DCV e os principais estão relacionados com as dietas (CHIARA, SICHIERI, 2001). Nos últimos tempos estão cada vez mais presentes na dieta das populações alimentos ricos em gorduras. O problema ocorre quando esta fonte energética é consumida em excesso, uma vez que grande parte da população consome alimentos ricos em gorduras saturadas, as quais elevam a lipoproteína de baixa densidade (LDL) (especialmente envolvida na formação da aterosclerose), elevam triglicerídeos (TG) e diminuem a lipoproteína de alta densidade (HDL) (a qual ajuda a manter os níveis de LDL normais no sangue) (SILVA, CHANG, MORIEL, 1995; FERNEVIK, FETELHUTH, GIDLUND, 2004; YOLOGLU et al., 2005).

Devido a alta prevalência de mortes e acidentes vasculares, alternativas que possam auxiliar no controle e prevenção de DCV são de interesse geral. MEERSON e colaboradores (1989) e MEERSON (1991) observaram em 15 indivíduos masculinos destreinados com distúrbios do metabolismo do colesterol e TG acima do normal, após sessões de THI, redução da média de massa corporal, diminuição dos índices de colesterol total (CT) e TG sem alteração do HDL. Recentemente FREITAS (2008), mostrou que 10 sessões de THI reduziram o perfil lipídico (CT, LDL e TG) em 50% de um grupo de 11 indivíduos com hipercolesterolemia. Com base nesses dados, observa-se que o efeito do THI é promissor se considerar o fato de que não houve controle nutricional e os indivíduos não praticaram atividades físicas neste período.

Conforme citado anteriormente, o THI apresenta-se como uma alternativa, não-farmacológica, na redução de colesterol (CT, LDL), TG e aumento de HDL. Este estudo utilizou o modelo animal a fim de possibilitar um maior controle da dieta e para permitir uma melhor avaliação do potencial do THI para a finalidade proposta.

Neste contexto, o presente estudo objetiva analisar o efeito do THI sobre o ganho de peso, consumo calórico e parâmetros bioquímicos em ratos Wistar alimentados com diferentes dietas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar o efeito das sessões do THI ou normóxia sobre o ganho de peso, consumo calórico e perfil bioquímico em ratos submetidos à diferentes dietas.

2.2 Objetivos Específicos

Comparar o efeito de dietas normocalórica e hipercalórica sobre o ganho de peso e consumo calórico de ratos submetidos à sessões de THI ou normoxia.

Avaliar o efeito das sessões de THI ou normóxia sobre o colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG), glicose, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH), glicogênio muscular e glicogênio hepático de ratos submetidos à dieta normocalórica ou hipercalórica.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Hipóxia e Hipóxia Intermitente

A hipóxia tecidual resulta de um inadequado fornecimento de oxigênio (O_2) que compromete as funções biológicas (WEST, 2008). É geralmente considerada perigosa em tecidos com altas necessidades de oxigênio, como o cerebral (GOZAL, DANIEL, DOHANICH, 2001). Ela ocorre quando a concentração de O_2 fornecida cai 5% da concentração normal (21% O_2) (STEINKE, WOODARD, BORISH, 2008). A hipóxia pode ser causada por um número de fatores, tais como 1) baixa pressão parcial de O_2 no sangue arterial devido, por exemplo, doenças pulmonares ou altas altitudes (hipóxia hipoxêmica); 2) redução da habilidade do sangue em carrear O_2 como um resultado de anemia, formação de metahemoglobina ou envenenamento por monóxido de carbono (anemia hipóxica); 3) redução da perfusão tecidual, generalizada ou local (hipóxia isquêmica ou circulatória); 4) deterioração da geometria de difusão, isto é, aumento das distâncias para difusão, fluxo sanguíneo corrente versus contracorrente dentro dos microvasos (hipóxia difusional); ou 5) inabilidade das células em usar o O_2 devido a um envenenamento, por exemplo, por cianureto (hipóxia citotóxica ou histotóxica) (BOYER et al., 1977). Naturalmente a hipóxia pode ocorrer em altas altitudes ou durante exercícios extenuantes (NEUBAUER, 2001).

Os efeitos do ar rarefeito no organismo são conhecidos a séculos, mas os primeiros estudos científicos apareceram no final do século 19 quando

pesquisadores russos descobriram que a respiração com baixo conteúdo de O₂ pode ser usada como um método de estimulação hipóxica. Este método, desenvolvido primariamente na União Soviética na década de 30 (SEREBROVSKAYA, 2002), compreende duas formas: a normobaroterapia, que se baseia na inalação de ar com baixa concentração de O₂ em condições normais de pressão, ou seja, ao nível do mar (WILBER, 2001) e a hipobaroterapia (ar inalado com baixa concentração de O₂, porém em condições de baixa pressão, como as encontradas por montanhistas e escaladores) (SIROTININ, 1964). De forma geral, estes métodos de estimulação hipóxica são mais conhecidos como treinamento hipóxico intermitente (THI) (SEREBROVSKAYA, 2002).

O THI utiliza a respiração com baixa concentração de oxigênio intercalada com períodos de respiração normal, ou seja, normóxia (21% O₂) e foi oficialmente recomendado na medicina russa (RUSSIAN HEALTH MINISTRY, 1994). Tem sido utilizado para uma variedade de situações, como pré-aclimatação à altitudes (SEREBROVSKAYA, 2002), aumento da capacidade de trabalho físico, especialmente no esporte (HAMLIN, HELLEMANS, 2007), tratamento e/ou profilaxia de doenças, como, doença pulmonar crônica, asma brônquica (SEREBROVSKAYA, SWANSON, KOLESNIKOVA, 2003), hipertensão (SEREBROVSKAYA, 2008), diabetes melito (ZAKUSILO et al., 2001), doença de Parkinson (KOLESNIKOVA, SEREBROVSKAYA, 1998), distúrbios emocionais (RYBNIKOVA et al., 2008), distúrbios cardiovasculares, alérgicos, desordens obstétricas e ginecológicas, toxicidade radioativa (SEREBROVSKAYA, 2002) e leucemia mielóide aguda (LIU et al., 2006).

Segundo pesquisadores russos, este método não-farmacológico, sem contra-indicações, tem sido usado por cerca de 2 milhões de pacientes nos últimos 30 anos (SEREBROVSKAYA, 2002). O THI não é uma forma de tratamento para uma doença em específico, mas um método que melhora a resistência geral do organismo, aumentando a possibilidade de resistência à fatores não favoráveis (BASOVICH, 2010).

Os protocolos atuais usados experimentalmente variam grandemente em relação à duração dos ciclos, o número de episódios hipóxicos por dia e o número de exposições diárias. Assim, os protocolos podem avaliar o efeito de poucos ciclos de hipóxia, de curta ou média duração, em um ou poucos dias (CAO et al., 1992; NIEUWENHUIJS et al., 2000), bem como aqueles que avaliam o efeito em vários ciclos, de curta, média ou longa duração, no decorrer de vários dias (IRLBECK et al., 1997; CASAS et al., 2000). Independentemente do protocolo, o resultado é que estes repetidos episódios de hipóxia elicitam mudanças persistentes em uma variedade de respostas fisiológicas. Visto que a natureza exata dessas mudanças pode ser dinamicamente ligada ao tipo de protocolo, as respostas sugerem que há um efeito cumulativo da hipóxia intermitente que começa já com a primeira exposição à hipóxia (NEUBAUER, 2001).

A duração do regime de THI, a extensão e intensidade de hipóxia são determinantes importantes para saber se o THI é protetor ou prejudicial. Programas hipóxicos detrimenais, como aqueles em modelos de apnéia do sono ou isquemia cerebral, tipicamente utilizam ciclos múltiplos, muito breves (ex., 30-60s) de severa hipóxia (2-5% de O₂) (ROW et al., 2003; ZHU et al., 2006; SEREBROVSKAYA et al., 2008) ou constante hipóxia sem intervalos de normóxia (MALLET et al., 2006; TAI,

TRUONG, 2007; TITUS et al., 2007). Por outro lado, hipóxia mais moderada evoca adaptações que protegem o cérebro e outros tecidos a partir de insultos isquêmicos subsequentes (BERGERON et al., 2000; LaMANNNA et al., 2004; SHARP et al., 2004). Assim, dependendo do regime, a hipóxia pode ser tanto prejudicial quanto benéfica (JUNG et al., 2008).

3.2 Aletrações fisiológicas da hipoxia intermitente

Há três mecanismos básicos relacionados aos efeitos benéficos do THI: regulação da respiração, produção de radicais livres e respiração mitocondrial. O THI aumenta a sensibilidade respiratória à hipóxia, bem como outras mudanças fisiológicas relacionadas a ela, como aumento da hematopoiese, ventilação alveolar e capacidade de difusão pulmonar e alteração no sistema nervoso autonômico. Devido ao THI, mecanismos de defesa antioxidante são estimulados, membranas celulares tornam-se mais estáveis, a eliminação de Ca^{2+} a partir do citoplasma é aumentada e o transporte de O_2 nos tecidos é melhorado. O THI induz mudanças dentro da mitocôndria, envolvendo mecanismos NAD-dependentes, o que aumenta a eficiência da utilização do oxigênio na produção de ATP (SEREBROVSKAYA, 2002).

Estudos mostraram que o THI pode acentuar a sensibilidade respiratória à hipóxia, um elemento chave na aclimatização. As respostas fisiológicas à hipóxia intermitente dependem de características do sistema sensorial e compreendem respostas ventilatórias e cardiovasculares. Quimiorreceptores arteriais nos corpos carotídeos e aórticos são os mais importantes órgãos sensoriais para hipóxia e respondem à diminuições na pressão parcial de oxigênio (PO_2), em vez do conteúdo

de O₂ ou saturação. A saída de neurônios aferentes a partir de quimiorreceptores arteriais responde rapidamente às mudanças na PO₂ (MARSHALL, 1994).

SEREBROVSKAYA e colaboradores (1999b) confirmaram a idéia de que o THI melhora a resposta ventilatória à hipóxia, envolvendo a sensibilidade dos corpos carotídeos ou a atividade de seus nervos aferentes. Tais achados foram também confirmados por BERNARDI e colaboradores (2001). Em adição ao aumento da sensibilidade ventilatória à hipóxia, muitos autores tem relatado que o THI aumenta o volume corrente e o fluxo sanguíneo alveolar durante o exercício, melhora a perfusão, aumenta a capacidade de difusão pulmonar, redistribui o fluxo sanguíneo periférico durante o exercício e diminui o ritmo cardíaco (KOLCHINSKAYA et al., 1993; MALUTA, LEVASHOV, 2001).

Estudos feitos em pilotos de avião nos anos 30 e 40, os quais eram expostos repetidamente à hipóxia em câmaras de altitude, mostraram diminuição no ritmo cardíaco e na pressão arterial em subsequente exposição hipóxica, sugerindo que o sistema autonômico havia sido afetado pelo procedimento hipóxico (GURVISH, 1938; ALPERIN, BERGER, 1943; SIROTININ 1963).

MEERSON (1978) mostrou que a exposição de ratos à 5000 m de altitude por 4 horas diárias durante 30 dias diminuiu o tônus arteriolar e inibiu o desenvolvimento de hipertensão.

Dentre outros efeitos fisiológicos de adaptação hipóxica, encontram-se as mudanças hematológicas. Todavia, os vários experimentos existentes na área divergem em relação aos seus resultados em decorrência do tipo de hipóxia (normobárica ou hipobárica), tempo de exposição hipóxica e espécie animal.

De fato, estudos tem demonstrado que o THI estimula a produção de eritropoietina tanto em ratos (MOORE-GILLON, CAMERON, 1985) quanto em humanos (KNAUPP et al., 1992; KOISTINEN et al., 2000). Além disso, há evidências que o THI diminui o volume plasmático, aumenta a quantidade de eritrócitos e de hemoglobina em atletas morando ao nível do mar e treinando em altas altitudes ou que moram e treinam em altitudes (LEVINE, STRAY-GUNDERSEN, 1997; GORE, HOPKINS, 2005). Por outro lado, GARCIA, HOPKINS, POWELL (2000a) não encontraram mudanças significantes na concentração de hemoglobina e no hematócrito de atletas. NECKÁR e colaboradores (2002) e KOLÁR e colaboradores (2006) encontraram aumento significativo no hematócrito de ratos.

3.3 Mecanismos Moleculares e Celulares envolvidos na Hipoxia

A hipoxia é também conhecida por afetar diretamente vários processos celulares pelos efeitos sobre a expressão gênica. Estes efeitos podem ser provocados por hipóxia ambiental ou doença cardiopulmonar, o que resulta em hipóxia tecidual ou arterial. Um efeito direto da hipóxia, assim como da hipóxia intermitente, sobre a expressão gênica é exercido pelo fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF) (BUNN, POYTON, 1996; SEMENZA, 2000) que ocorre em todos os tipos celulares estudados em resposta à hipóxia. Particular atenção deve ser dada ao HIF-1, uma proteína heterodímera formada por HIF-1 α (oxigênio-regulada) e HIF-1 β (oxigênio-independente). HIF-1 é regulado, por proteossomas, as quais degradam a subunidade α do HIF-1 em presença de oxigênio, ou seja, os níveis de oxigênio diretamente regulam a expressão do componente α de uma forma dose-dependente (BUNN, POYTON, 1996). Sobre condições hipóxicas, a decomposição

de HIF-1 α é inibida, o que conduz a uma acumulação nuclear da proteína, a qual se heterodimeriza com HIF-1 β e se liga aos elementos responsivos à hipóxia (HREs). A transcrição de genes alvo é desse modo induzida via recrutamento de coativadores tais como p300 e proteína ligadora CREB (CBP) (SEMENZA, 2003; FUKUDA et al., 2007). Assim, HIF-1 determina a regulação de uma variedade de genes contribuindo para um melhoramento na capacidade de transporte de O₂ (GALSON et al., 1995; GUILLEMIN, KRASNOW, 1997; WEIDEMANN, JOHNSON, 2008). A expressão de tais genes está ligada à vários processos, como a transcrição de enzimas glicolíticas, transportadores de glicose (GLUT 1 e GLUT 3), eritropoietina (EPO) (SEMENZA, 2000), óxido nítrico-sintase, heme-oxigenase (SEMENZA, 1999), remodelamento da matriz extracelular, diferenciação celular, apoptose (GORDAN, SIMON, 2007) e angiogênese através do fator de crescimento endotelial (VEGF) (BUNN, POYTON, 1996; LEMUS-VARELA et al., 2010). (FIGURA 1). A EPO e o VEGF representam os marcadores iniciais indicativos de hipóxia (LEMUS-VARELA et al., 2010).

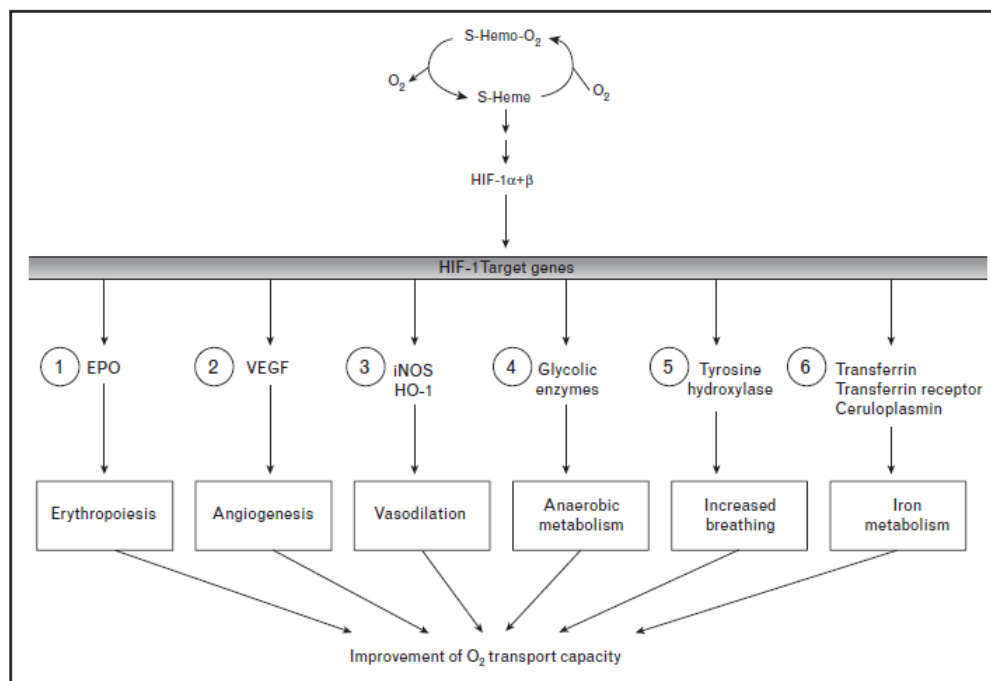


Figura 1. Ativação de genes através do fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF).

Fonte: VOTGEL, MICHELS (2010).

A EPO é liberada pelo rim em condições hipóxicas e aumenta a capacidade de carreamento de oxigênio no sangue através da eritropoiese na medula óssea (SEMENZA, 1999). O VEGF é um dos alvos de HIF-1 α mais estudados devido ao seu importante papel no aumento da vascularização (MUKARAMI et al., 2003). VEGF é um potente mediador de angiogênese e produz múltiplos efeitos no desenvolvimento e fisiologia pulmonar (VOTGEL, MICHELS, 2010). A óxido nítrico-sintase e a heme-oxigenase levam à vasodilatação. Acredita-se que o HIF-1 α por induzir a expressão da NOS induzível (iNOS) (SEMENZA, 1999) e, assim, aumentar os níveis óxido nítrico, qual regula o fluxo sanguíneo e melhora a entrega de oxigênio aos tecidos via vasodilatação (ZHANG et al., 2009). A glicose anaeróbica

torna-se a forma predominante de geração de ATP celular sob condições hipóxicas. Além disso, a entrada de glicose, via transportadores de glicose e a glicólise, através das enzimas glicolíticas, são aumentadas por HIF-1. Entre estas: fosfofrutokinase L, aldolase, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, fosfoglicerato kinase 1, enolase 1, lactato desidrogenase A e transportadores de glicose (WENGER, 2000).

Proteção efetiva no coração contra injúria por isquemia-reperfusão é um dos mais importantes objetivos de pesquisas clínicas e experimentais na cardiologia. Adicionalmente, o pré-condicionamento hipóxico é um poderoso fenômeno protetor (KOLÁR, OSTADAL, 2004), uma vez que, dentre as doenças cardiovasculares, estados de hipóxia cardíaca pertencem às mais freqüentes e perigosas doenças dos tempos modernos. Eles resultam de distúrbios no suprimento de oxigênio às células cardíacas, o qual é insuficiente para manter suas demandas metabólicas (MURRAY, LOPEZ, 1997).

Estudos realizados com cães, coelhos e ratos, mostraram que os corações de animais jovens ou adultos, os quais sofreram algum tipo de protocolo de THI, desenvolveram menor infarto do miocárdio (MEERSON, GOMAZKOV, SHIMKOVICH, 1973; MURRY, JENNINGS, REIMER, 1986; TAJIMA et al., 1994; BAKER et al., 1995) e exibiram melhor recuperação funcional (McGRATH et al., 1973; TAJIMA et al., 1994) seguida de isquemia quando comparado aos controles.

Existem mecanismos moleculares cardíacos relacionados com a adaptação à hipóxia. CAI e colaboradores (2003) demonstraram que um destes mecanismos está relacionado com a ativação de HIF-1 α , o qual mediou a expressão de outras proteínas potencialmente protetoras tais como, as NOS (óxido nítrico-sintase) (ROUET-BENZINEB et al., 1999; FORKEL et al., 2004), heme-oxigenase ou VEGF

(DEINDL et al., 2003). Outros mecanismos de tal proteção estão relacionados com os cardiomiócitos, que contém dois subtipos diferentes de canais de potássio ATP-sensíveis (K_{ATP}), o sarcolemal ($sarcK_{ATP}$) e o mitocondrial ($mitoK_{ATP}$). Vários estudos sugerem que estes canais, em particular os localizados na membrana mitocondrial, desempenham papel essencial em várias formas de pré-condicionamento inicial e tardio (OLDENBURG et al., 2002; GARLID et al., 2003; GROSS, PEART, 2003). Estudos propõem que canais $mitoK_{ATP}$ estão envolvidos nos efeitos protetores da hipóxia contra todas as manifestações de danos por isquemia-reperfusão, a qual conduziria a uma contínua ativação destes canais (ASEMU et al., 1999; EELLS et al., 2000).

Importante papel no mecanismo de aumento da tolerância isquêmica é desempenhado por várias proteínas kinases, as quais estão envolvidas em vários caminhos paralelos protetores. A proteína kinase C (PKC) parece ser o papel chave na transdução do sinal no pré-condicionamento (SPEECHLY-DICK, MOCANU, YELLON, 1994; YTREHUS et al., 1994; MITCHEL et al., 1995). Tem sido proposto que PKC exerce seu efeito protetor pela ativação de $mitoK_{ATP}$ (SPEECHLY-DICK, MOCANU, YELLON, 1994).

3.4 Dieta, dislipidemias e hipóxia Intermitente

Os óleos e gorduras e seus derivados são conhecidos desde a alvorada da história humana. Vários povos, incluindo egípcios, chineses e hindus, muitos anos antes de Cristo, já possuíam o domínio das sementes das plantas nas quais pudessem extrair óleos. Assim, com o tempo, em muitas sociedades as gorduras são consideradas parte da fonte básica de alimentação (SCHRAUWEN,

WESTERTERP, 2000; DINIZ et al., 2004). Todavia, a longo prazo, o consumo de forma inadequada de lipídeos pode levar à distúrbios, como as dislipidemias.

Os óleos e gorduras são formados por ácidos graxos (AG) que classificam-se em saturados (sem duplas ligações entre os átomos de carbono) e insaturados (com uma ou mais duplas ligações). Os ácidos graxos saturados (AGS) são encontradas em produtos animais, como cárneos e lácteos e em vegetais, como óleo de coco e de palmeira. Os ácidos graxos insaturados (AGI) podem ser divididos em monoinsaturados (MUFAS) (uma dupla ligação, ex.: óleo de oliva, de amendoim ou de canola) ou poliinsaturados (PUFAS) (mais de uma dupla ligação, ex.: óleo de girassol, de soja, de milho) (KATCH, McARDLE, 1996; MAHAN, ESCOTT-STUMP, 2002).

A quantidade e a qualidade do tipo de gorduras consumidas são de grande importância uma vez que existe uma relação entre o modo de alimentação e o aumento de doenças cardiovasculares (KEYS, 1970; ANDERSON, GRANDE, KEYS, 1973; LUDKE, LÓPEZ, 1999). Uma dieta com altos teores de gordura saturada diminui os níveis de HDL e eleva os níveis de LDL e TG no sangue (MORETTO, NAIR et al., 1997; FETT, 1998; TERES et al., 2008; BALKOVÁ, 2009). Gorduras de origem animal (como a banha de porco) são ricas em ácidos graxos saturados e são um dos principais lipídeos envolvidos no processo de formação da aterosclerose.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica na qual ocorre a formação de lesões fibrogordurosas no revestimento da íntima das artérias de tamanhos grande e médio. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular devido a diversos fatores de risco, como por exemplo, elevação das LDLs. Como consequência, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da

Íntima às LDLs favorecendo a retenção das mesmas. Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, causando a exposição de diversos neo-epítomos, tornando-as imunogênicas. A presença de LDL oxidada atrai moléculas de adesão leucocitária na superfície, que são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a parede arterial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial onde se diferenciam em macrófagos, que por sua vez captam as LDL oxidadas. Os macrófagos repletos de gorduras são chamados células espumosas e são o principal componente das estrias gordurosas, lesões iniciais da aterosclerose. Alguns mediadores da inflamação estimulam a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média das artérias. Estas, ao migrarem para a íntima, passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, como também matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica (KATCH, McARDLE, 1996; PORTH, 2004).

As placas ateromatosas estáveis caracterizam-se por predomínio de colágeno, organizado em capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico de proporções menores. As instáveis apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente nas suas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico proeminente e capa fibrótica tênue. A ruptura desta capa expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose, como a angina instável, infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral (KATCH, McARDLE, 1996; MARTINEZ, LOURENÇO, 1996; OLIVEIRA, 2002).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no Brasil, havendo nítida correlação delas com anormalidades no metabolismo dos lipídios, conduzindo às dislipidemias, e da glicose (NETO, 2008). As dislipidemias são caracterizadas por elevações séricas excessivas de um ou mais componentes lipídicos sanguíneos (LIMA, 1999). Especial ênfase deve ser dada ao tratamento não farmacológico para manter o perfil lipídico, que é dependente da atividade física e controle nutricional, dentro dos limites de referência (PICON, POLANCZYK, AMARAL, 2002; NETO, 2008).

Vários experimentos mostram o efeito do THI sobre variáveis bioquímicas, as quais são relacionadas com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. FÉRÉZOU e colaboradores (1988), em experimento com oito escaladores, os quais ficaram expostos a uma altitude de 4800m durante três semanas, encontraram diminuição dos níveis de CT, TG e LDL. BAILEY, DAVIES, BAKER (2000) avaliando 34 atletas, com um protocolo de THI utilizando 16% O₂, 3 vezes por semana durante quatro semanas, mostraram diminuição nos níveis de LDL e CT. COELLO e colaboradores (2000), encontraram aumento das concentrações de HDL em humanos residentes em uma área com 1501m de altitude. TINKOV e AKSENOV (2002) estudaram o efeito do THI em humanos e mostraram diminuição do CT, LDL, VLDL e TG e aumento de HDL.

No entanto, raros estudos foram publicados mostrando o efeito do THI em animais alimentados com dietas hipercalóricas. Recentemente, LING e colaboradores (2008) avaliaram o efeito do THI em camundongos alimentados com dieta hipercalórica e acharam uma diminuição nas concentrações de CT.

4 MANUSCRITO

O manuscrito está disposto conforme as especificações requeridas pela revista *Nutrition*, a qual foi submetido para publicação.

INTERMITTENT HYPOXIA AFFECTS BIOCHEMICAL PARAMETERS, FOOD INTAKE, AND BODYWEIGHT IN RATS FED NORMO AND HIGH FAT DIETS

Authors: Róli R. Simões^a, Luiz Osório C. Portela Ph.D^f, Aline Lampert^b, Cláudia S. de Oliveira^d, Raqueli T. França^e, Sônia T. A. Lopes Ph.D^e, Maria Ester Pereira Ph.D^c, Maria Amália Pavanato Ph.D^a, Eliane Maria Zanchet Ph.D^{b*}.

^a Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

^b Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Centro de Ciências da Saúde Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

^d Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

^e Departamento de Clínica de Pequenos Animais, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

^f Centro de Educação Física e Desportos, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

* Corresponding author.

Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria-UFSM
97105-900, Santa Maria, RS, Brazil
Tel. +21-55-3220-8096; +21-55-3220-8241

E-mail address: emzanchet@yahoo.com.br (E. M. Zanchet)

Abstract

Objective: Intermittent hypoxic training (IHT) is used for treatment of cardiovascular diseases, which are affected by changes in lipid profile and glucose that suffer influence to dietary factors. Studied if IHT modifies food intake, bodyweight, biochemical parameters such glucose, total cholesterol (TC), high density cholesterol (HDL), triglycerides (TG), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and muscle and hepatic glycogen in rats fed different diets. **Methods:** Forty rats were divided in two groups, which were fed a normo fat (NF) or a high fat (HF) diet. Afterwards the rats were subdivided in four groups and submitted to intermittent hypoxia (IH) or normoxia (N) sessions for 30 days (15 minutes hypoxia, 5 for reoxygenation; 10-15% inspired O₂). Groups formed: NF/N, NF/IH, HF/N and HF/IH. Sham group was exposed to normal O₂ concentrations (21%). The rats were euthanized on day 31 and the blood was sampled for analyses. Bodyweight and food intake were measured every two days. **Results:** LDH increased in NF/IH subgroup ($P < 0,05$). AST increased in HF/IH subgroup ($P < 0,05$). As compared to the NF/N, glucose, TC, HDL, TG, ALT, and muscle and hepatic glycogen did not change significantly in NF/IH, HF/N, HF/IH subgroups. Food intake decreased in HF/IH subgroup ($P < 0,05$) as compared to HF/N. Although the mean bodyweight did not decrease significantly, percentage differences showed a reduction in bodyweight in the IH subgroups. **Conclusion:** IHT is able to reduce caloric intake, and changed LDH in the subgroup fed the normo fat diet and AST fed the high fat diet.

Keywords: Intermittent hypoxia, food intake, bodyweight, diets.

Introduction

Intermittent hypoxic training (IHT) appeared in the 1930s in the Soviet Union. Basically, it consists in breathing with low concentrations of oxygen interspersed with periods of normal breathing (21% O₂) [1]. It is used for preacclimatization to altitudes, in sports [1,2] and in the treatment or prophylaxis of several conditions such as cardiovascular diseases [1,3]. In the cardiovascular system it reduces ischemic and reperfusion injury, hypertension [4], and myocardial infarction [5,6]. These protective effects have been ascribed to the fact that adaptation to intermittent hypoxia stimulates endogenous defense mechanisms, affording significant cytoprotection in several organs [7-9]. Recent reports show the effect of ITH in bodyweight reduction, which may contribute to the prevention and reduction of cardiovascular disorders [10].

Cardiovascular diseases as well as dyslipidemias are considered a great problem of public health all over the world. Dyslipidemias are characterized by an abnormal increase in the levels of one or more blood lipids [11]. The increase in the plasmatic levels of low density cholesterol (LDL-c) and triglycerides (TG) and the decrease in high density cholesterol (HDL-c), together with alterations in the glucose metabolism, are risk factors for cardiovascular events, which are the leading causes of death in the world [12,13].

In recent years, foods containing high fat are increasingly present in the diets of the populations, but the problem arises when this energy source is consumed in excess. Researchers claim that the lipid composition of the diets can influence the profile of fatty acids in tissues and the plasma cholesterol levels [14]. Particularly, the

saturated fatty acids, found in lard, for example, raise LDL-c and TG and decrease HDL-c [12-13,15]. Indeed, it is recognized that high fat diets increase adiposity and bodyweight gain [16-18].

Considering that a number of studies report that sessions of intermittent hypoxia [3,10] have been effective in reducing the lipid profile and bodyweight, and that new alternatives for the prevention and treatment of hypercholesterolemia and dyslipidemia are needed, this research aimed to evaluate the effect of intermittent hypoxia on biochemical parameters, food intake, and bodyweight of rats fed a normo (NF) or high fat (HF) diet.

Materials and Methods

Animals

Male Wistar rats (236 ± 34 g) were obtained from the Animal Breeding Center of the Federal University of Santa Maria, RS, Brazil. All animals were transferred to the Department of Physiology and Pharmacology and housed for 7 days to allow acclimatization to the new environment. The rats were maintained at controlled temperature (22–25°C) on a 12-h light-dark cycle with lights on at 07:00h. All experimental protocols were conducted in accordance with the guidelines of the Brazilian College of Animal Experimentation and were approved by the Ethics Committee for animal research of the Federal University of Santa Maria.

Diets

The rats ($n = 40$) were divided randomly in two groups receiving a NF or HF diet. The high fat diet consisted of the standard chow added with 20% lard and 10% sugar. The final composition of the diets were: Standard Diet (3018 Kcal/kg) [19] –

19.12% proteins, 11.81% lipids, 69.07% saccharides, 20mg/Kg cholesterol, 1.2% Ca, 0.7% P, 20.2% raw fiber; and 14.43% raw protein; High Fat Diet (4181 Kcal/kg)- 9.66% protein, 46,05% de lipids, 44.28% saccharides, 274mg/Kg cholesterol, 0.84% Ca, 0,49% P, 14.17% raw fiber, and 10.10% raw protein. Water and food were provided *ad libitum*.

Groups

After allowing acclimatization to their housing, the forty rats were divided in two groups, one fed with a NF and the other with a HF diet. Later, the animals were subdivided in four groups ($n=10$) and submitted to intermittent hypoxia (IH) or normoxia (N) sessions. The groups formed were: NF/N (control), NF/IH, HF/N and HF/IH.

IHT conditioning

The intermittent hypoxic training consisted in placing rats in a custom-made 4-room acrylic chamber in which the atmosphere could be adjusted quickly and precisely using compressed gas (GO₂ Altitude Hypocator equipment). The IHT program was administered for 30 days and here it consisted of 15 minutes of hypoxic exposure with 5 minutes reoxygenation and a total duration of two hours per day. The O₂ concentrations varied between 14% (week 1), 13% (week 2), 12% (week 3) and 11% (week 4). The normoxia group was subjected to the same chamber but with normal sea level O₂ concentrations.

Biochemical Parameters

At the end of the trial, on day 31, after drinking water *ad libitum* and fasting for 12 h, the rats were anesthetized with halothane and blood was sampled by cardiac

puncture for biochemical parameters analyses. The parameters analyzed were: Total cholesterol (TC), high density cholesterol (HDL), triglycerides (TG), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and muscle and hepatic glycogen. Except for glycogen analysis, we used the Liquiform Labtest® kits with a semiautomatic TP Analyzer (Thermo Plate). The muscle and hepatic glycogen were determined by the Krisman method [20].

Bodyweight and food intake

Bodyweight and food intake were evaluated every two days until the end of the IHT sessions.

Statistical analysis

A Shapiro-Wilk test was carried out for normality. After finding that the values did not follow a normal curve, we performed the nonparametric tests Mann-Whitney and Kruskal Wallis. The Dunn test was used to evaluate the significances. The level of significance used for all tests was 5%. Statistica 7, SAS 9.1, and Bioestat 5. were used.

Results

Effects of intermittent hypoxic training on food intake

In the first week, the caloric intake was statistically equal between the normo fat (NF/N=NF/IH) and the high fat (HF/N=HF/IH) groups. Although a statistically insignificant difference, the NF/IH consumed 13.8% Kcal more than the NF/N subgroup. The minus signal of HF/IH in Table 1 means a consumption 1.6% smaller than in the HF/N subgroup. The intergroup comparison showed that the total calorie

intake in the high fat diet subgroups was significantly higher than in the normo fat diet groups ($P<0.05$).

At the end of the trial (week 4), there was no statistical difference across the normo fat diet subgroups, but the percentage difference between the mean calorie intake by the NF/IH as compared to the NF/N group fell from 13.8% to 1.5%.

In the high fat group, the calorie intake was significantly smaller in HF/IH than in HF/N ($P<0.05$). In week 4, the average calorie intake in HF/IH was 17.8% smaller than in HF/N. This occurred due to the reduced intake in HF/IH and increased intake in HF/N.

The intergroup comparison in week 4 shows that the mean calorie intake in HF/N was significantly greater ($p<0.05$) than in the other subgroups. From a statistical point of view, the calorie intake in HF/IH was significantly greater ($p<0.05$) than in the NF/N and the same as in NF/IH. The statistically significant difference observed in week 1 between mean calorie intake in NF/IH and HF/IH disappears in week 4.

By considering the calorie intake in each subgroup in isolation in weeks 1 and 4, we see that there was a reduction in the means in hypoxia ($\Delta\%$ 7.6) and an increase in normoxia ($\Delta\%$ 3.5-10.4), as indicated by the vertical reading of columns in Table 1.

Effects of intermittent hypoxic training on bodyweight

Bodyweight increased in all subgroups from the beginning to the end of the experiment, as can be observed by a vertical reading of the columns in Table 2. The comparison of percentage bodyweight gain in the normo and high fat subgroups

does not show any significant difference (NF/N=NF/IH; HF/IH=HF/N). However, there was a difference in the bodyweight gain, which can be seen in the percentage of difference between the means in weeks 1 and 4 ($\Delta\%$). In the bottom line of Table 2 one sees that the percentage increase of weight gain in NF/IH was smaller ($\Delta\%$ 19.56) than in NF/N ($\Delta\%$ 22.35). In the high fat diet the percentage in HF/IH ($\Delta\%$ 24.3) was smaller than in HF/N ($\Delta\%$ 30.23).

A comparative analysis of bodyweight shows that in week 1 there was no significant difference in the normo (NF/N=NF/IH) or high fat (HF/N=HF/IH) subgroups. Despite being considered statistically equal, the mean bodyweight in NF/IH was 3.9% smaller than in NF/N and in HF/IH it was 4.6% smaller than in HF/N.

In week 4 there was no significant difference in bodyweight across the normo and high fat subgroups. However, there was an increase in the difference of bodyweight when it is expressed as percentage. The mean weight in NF/IH was 5.6% smaller than in NF/N and in HF/IH it was 9.2% smaller than in HF/N.

In the intergroup comparison there was a significant difference across the NF and HF diet subgroups in week 1. In week 4, due to a higher percentage of weight gain, HF/N differed significantly ($P < 0,05$) from subgroup NF/N and NF/IH.

Effects of intermittent hypoxic training on biochemical parameters

Table 3 shows the effects of IHT on the analyzed biochemical variables. The variables lipid profile, CT, HDL, and TG were not significantly different across the normo and high fat subgroups after the four weeks of the trial. The values of ALT, blood glucose, and muscle and liver glycogen were the same too across the subgroups.

LDH in hypoxia was significantly higher ($P<0.05$) than in normoxia in the NF group. In the HF group occurred the same, however there was no statistical difference. The comparison shows that the LDH of the NF/IH subgroup was significantly higher than in the other subgroups.

The AST values were the same across the NF/N and NF/IH subgroups. In subgroup HF/IH it decreased significantly ($P<0.05$) as compared to HF/N.

Blood glucose values were greater in hypoxia than in normoxia, however there was no statistical difference. Muscle and liver glycogen levels did not present a statistical difference across the subgroups.

Discussion

This trial provides findings regarding the effects of intermittent hypoxic training on food intake, bodyweight, and biochemical parameters (CT, HDL, TG, LDH, AST, ALT, and muscle and liver glycogen) in Wistar rats fed with normo and high fat diets.

In order to use IHT as a preventive or adjuvant treatment for such disorders as hypercholesterolemia, dyslipidemia and diabetes, it is necessary to demonstrate its positive effect on bodyweight and other biochemical variables that interfere or are considered as risk factors. One of the effects of IHT reported in the literature is the decrease in calorie intake and bodyweight [10,21-22].

We found a decrease in the mean calorie intake in the hypoxia subgroups (NF/IH, HF/IH) and an increase in the normoxia subgroups (NF/N, HF/N) from weeks 1 to 4 in both absolute and percentage terms.

Calorie intake in HF/N was significantly greater than in the other subgroups (NF/IH, NF/N, HF/IH). The subgroup HF/IH, which was significantly different concerning calorie intake in week 1, became equal to NF/IH in week 4.

There was a reduction in the percentage difference between mean calorie intake in hypoxia as compared to normoxia in both diet groups. Therefore, our results show that hypoxia has the effect of reducing calorie intake.

The bodyweight of animals in each subgroup increased from week 1 to week 4, without the increase percentages having achieved statistical significance between NF or HF diet subgroups. However, the percentage difference of weight in NF/IH was 12.5% smaller than in NF/N and in HF/IH 19.6% smaller than in HF/N.

Subgroup HF/N showed a greater and significant increase in weight as compared to subgroups NF/N and NF/IH, and HF/IH had a decrease in bodyweight so as to be statistically equal to subgroups NF.

Although bodyweight in week 4 did not change enough to achieve statistical significance in subgroup NF or HF, the difference between the means in subgroups expressed as percentage ($\Delta\%$) confirm a response pattern that indicates decreased bodyweight in rats submitted to IHT as compared to their controls in normoxia (see Table 2).

Our results replicate the findings by other authors, which show that hypoxia may contribute to decrease bodyweight. Asemu et al. [23] reported that bodyweight slightly decreased by exposition of Wistar rats in the hypobaric chamber. In another experiment the same authors increased the altitude and obtained markedly reduced bodyweight and growth [24]. More recently, Neckar et al. [25] exposed male adult Wistar rats to hypoxia of 5.000 m for 8h/day, 5 days a week, 24-32 exposures and observed significantly decreased bodyweight as compared to normoxic controls. Chiu et al. [21] used the lower altitude (14% O₂, 12h/day) and found a reduction of bodyweight. Ling et al. [10] detected a significant reduction in bodyweight of female mice fed with a fat diet as compared to a control group. Several experiments with

different protocols of hypoxia application have demonstrated that hypoxia reduces bodyweight [22,26-27].

The difference between our results of bodyweight reduction and those of the above-mentioned authors lies in the shorter exposure time and lesser degree of hypoxia to which our animals were submitted. For example, Asemu et al. [23,24] showed the effect of bodyweight reduction by increasing exposure from 4 h/day, 5 days/week for 2 weeks to 4h/day or 8h/day for 5-6 weeks. Chen et al. [22] demonstrated that slight hypoxia (2000 m) did not significantly influence bodyweight and food intake, but these parameters were significantly inhibited in 5000 m altitude.

The differences in the protocols between the referred studies and ours may explain the difference in terms of the quantitative effect obtained, but the qualitative trend evidenced in our trial and the various studies is the same. Thus, the potential to reduce bodyweight by IHT is confirmed, even using lower intensities of hypoxia. Another major limitation concerning the results of weight reduction was the shorter diet duration (30 days), which seems to be not long enough to have an effect on bodyweight.

The effect of IHT sessions on the reduction of calorie intake and bodyweight suggests an impact on lipid metabolism. In our trial, the 30 sessions of IHT did not modify the values of CT, HDL, TG, ALT, glucose, and liver and muscle glycogen in all groups and subgroups. A number of studies [3,27-30] reported decreased levels of total cholesterol and triglyceride in humans after IHT sessions. While Lippl et al. [27] did not report alterations with regard to glucose, other authors reported a decrease [10,22,31]. Ling et al. [10] used in a similar protocol to ours and submitted female mice to 40 sessions of IHT for 15 and 5 min of hypoxic and normoxic interval,

respectively, just like us. Differently from us, however, they found a significant reduction in blood cholesterol and blood glucose. Although the protocol was the same, Ling et al. [10] submitted their mice to more hypoxic sessions (40), and the length of the hypercaloric diet was greater.

In both diet groups, intermittent hypoxia did not affect glycogen storage in the gastrocnemius muscles and liver tissue, probably because the rats did not exercise and so there was no need for increasing reserves, as the existing ones would be totally sufficient to the energy demands. Similar results were described by Chiu et al. [21], but when they exposed rats to hypoxic training and swimming, they found glycogen content in the plantaris and red gastrocnemius muscles elevated. The hypoxic load may as well affect the content of liver glycogen, as demonstrated by Chen et al. [22] in rats exposed to continuous hypoxia. While exposure to 2000 m increased liver glycogen, hypoxia of 5000 m markedly reduced it.

However, one has to consider that the statistical equality across the subgroups, obtained in this trial for CT, TG, HDL, glucose, and liver and muscle glycogen, occurred under the use of two different diets, food composition, caloric intake and bodyweight (see Tables 1 and 2). For example, according to the scientific literature, diets rich in saturated fats increase cholesterol, triglyceride and glucose levels and reduce HDL levels in blood [12-13]. Not finding statistical significance for the mentioned variables within the normo and high fat diet subgroups for intergroup comparison may be considered as a good result, as it would indicate compensatory and adaptive mechanisms to avoid metabolic diseases or disorders.

We believe that the main limitation of this study concerning the non-elevation of the lipid profile and glucose levels was its shortness (30 days), few hours of

hypoxic exposure, and the intensity of the hypoxic load, which was gradually increased over the trial.

There was a significant increase in LDH activity in hypoxia as compared to the normoxia situation only in the rats fed the NF diet. In a trial with mice submitted to normobaric hypoxia, Chen et al [32] found that hypoxia significantly increased lactate dehydrogenase mRNA expression, whereas it reduced isocitric acid dehydrogenase mRNA expression in the liver, indicating that hypoxia interferes with both anaerobic and aerobic metabolism. Since there was no change in LDH in animals fed a HF diet, we can speculate that the greater availability of fat in the HF diet could shift the metabolism towards greater oxidation of these for energy supply. Thus, the regulatory effect exerted by the greater amount of substrate could overcome the effect of hypoxia and cause the LDH not to differentiate itself in this group.

AST may be elevated in different situations, such as liver, muscle and heart injuries. In this study, the significant decrease in AST in HF/IH as compared to the other subgroups is not understood as an effect of diet (NF, HF) or environment (hypoxia, normoxia).

Conclusion

Our findings evidenced through the statistical significance or the percentage difference, that IHT sessions are able to reduce caloric intake and bodyweight. The sessions of IHT changed only the biochemical parameters LDH and AST. Our results, related to a significant reduction of caloric intake, confirm the findings by other researchers.

Acknowledgments

The authors are grateful to Mrs. Leonir Pascoal of the Department of Animal Science of Federal University of Santa Maria for his contribution in the calculation of nutritional tables.

All the authors participated of this search through different functions as described below: **R.R.S.**, generation, assembly, interpretation of data, statistical analysis; and wrote the manuscript, **A.L.** generation and assembly, **C.S.O.**, **R.T.F.**, **S.T.A.L.**, **M.E.P.**, **M.A.P.**, carried out the biochemical investigation, **L.O.C.P.**, **E.M.Z.:** conception and design of the study, interpretation of data, statistical analysis, wrote and revision the manuscript.

No financial support.

References

- [1] Serebrovskaya TV. Intermittent hypoxia research in the former Soviet Union and the Commonwealth of Independent States: history and review of the concept and selected applications. High Alt Med Biol 2002; 3: 205-221.
- [2] Hamlin MJ, Hellmans J. Effect of intermittent normobaric hypoxic exposure at rest on haematological, physiological, and performance parameters in multi-sport athletes. J Sports Sci 2007; 25:431-441.
- [3] Tinkov AN, Aksenov V. Effects of intermittent hypobaric hypoxia on blood lipid concentrations in male coronary heart disease patients. High Alt. Med. & Biol. 2002; 3:277-282.

- [4] Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT. Intermittent hypoxia: cause or therapy for systemic hypertension? *Exp Biol Med* 2008; 233:627-650.
- [5] Manukhina EB, Lapshin AV, Meerson FZ. Adaptation to intermittent hypoxia prevents disorders of endothelium-dependent relaxation and fall of blood pressure in experimental myocardial infarction. *Hypox Med J* 2008; 1:15-18.
- [6] Anderson JD, Honigman B. The effect of altitude-induced hypoxia on heart disease: do acute, intermittent, and chronic exposures provide cardioprotection? *High Alt Med Biol* 2011; 12:45-55.
- [7] Ding HL, Zhu HF, Dong JW, Zhu WZ, Zhong ZN. Intermittent hypoxia protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury by activating protein kinase C. *Life Sci* 2004; 75:2587-2603.
- [8] Manukhina EB, Downey HF, Mallet RT. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Exp Biol Med* 2006; 231:343-365.
- [9] Neubauer JA. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2001; 90:1593-1599.
- [10] Ling Q, Sailan W, Ran J, Zhi S, Cen L, Yang X et al. The effect of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and cholesterol in obesity mice. *Pakistan J Biol Sci* 2008; 11:869-875.
- [11] Lima, J.C. As dislipidemias e suas avaliações laboratoriais. *Hiper Ativo* 1999;6:133-137.

- [12] Picon PD, Polanczyk CA; Amaral KM. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Consulta Pública SAS/MS 2002; 13:135-134.
- [13] Neto, RMN. Atlas Corações do Brasil. Sociedade Brasileira de Cardiologia, São Paulo; 2008.
- [14] Balková P, Jezková J, Hlaváčková M, Neckár J, Stanková B, Kolár F et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and adaptation to chronic hypoxia alter acyl composition of serum and heart lipids. *Br J Nut* 2009; 102:1297-1307.
- [15] Hargrove RL, Etherton TD, Pearson TA, Harrison EH, Kris-Etherton PM. Low fat and high monounsaturated fat diets decrease human low density lipoprotein oxidative susceptibility in vitro. *J Nutr* 2001; 131:1758-1763.
- [16] Schrauwen P, Westerterp KL. The role of high fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nut* 2000; 84:417-427.
- [17] Tuzcu M, Sahin N, Orhan C, Agca CA, Akdemir F, Tuzcu Z et al. Impact of chromium histidinate on high fat diet induced obesity in rats. *Nutr Metab* 2008; 8:1-8.
- [18] Amin KA, Kamel HH, Eltawab MAA. The relation of high fat diet, metabolic disturbances and brain oxidative dysfunction: modulation by hydroxyl citric acid. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:1-11.
- [19] Andrigueto JM. Normas e padrões de nutrição e alimentação animal. Curitiba, Brazil: Nutrição editora e publicitária; 1986.
- [20] Krisman CR. A method for the colorimetric estimation of glycogen with iodine. *Anal. Biochem.* 1962; 4:17-23.

- [21] Chiu LL, Chou SW, Cho YM, Ho HY, Ivy JL, Hunt D et al. Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci.*2004; 11:838-846.
- [22] Chen XQ, Dong J, Niu CY, Fan JM, Du JZ. Effects of hypoxia on glucose, insulin, glucagon, and modulation by corticotropin-releasing factor receptor type 1 in the rat. *Endocrinology.*2007; 148:3271-3278.
- [23] Asemu G, Papousek F, Ostadal B, Kolar F. Adaptation to high altitude hypoxia protects the rat heart against ischemia-induced arrhythmias. Involvement of mitochondrial K_{ATP} channel. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31:1821-1831.
- [24] Asemu G, Neckar J, Szárszoi O, Papousek F, Ostadal B. Effects of adaptation to intermittent high altitude hypoxia on ischemic ventricular arrhythmias in rats. *Physiol.Res.* 2000; 49:597-606.
- [25] Neckar J, Szárszoi O, Kóten Lukás, Papousek F, Ostadal B, Grover GJ et al. Effects of mitochondrial K_{ATP} modulators on cardioprotection induced by chronic high altitude hypoxia in rats. *Cardiovasc Res.*2002; 55:567-575.
- [26] Zhong Y, Heather LM, Randall SJ, Amato JG. Inhibition of PPAEY2 gene expression by the HIF-1 regulated gene DEC.Stra13. A mechanism for regulation of adipogenesis by hypoxia. *Dev Cell.* 2002; 2:331-341.
- [27] Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichter N, Tufman A, Otto B et al. Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity.* 2010; 18:675-681.
- [28] Meerson FZ, Tverdokhlib VP, Nikonorov AA. Prevention of atherogenic dislipoproteinemias and metabolic disorders in the liver in emotional – pain stress. *Vopr. Med. Khim.* 1988; 34:104-109.

- [29] Férézou J, Richalet JP, Coste T, Rathat C. Changes in plasma lipids and lipoprotein cholesterol during a high altitude mountaineering expedition (4800m). *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988; 57:740-745.
- [30] Bailey DM, Davies B, Baker J. Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32:1058-1066.
- [31] Qin L, Xiang Y, Song Z, Jing R, Hu C, Howard ST. Erythropoietin as a possible mechanism for the effects of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and leptin in mice. *Regulatory Peptides*. 2010; 165:168-173.
- [32] Chen XQ, Wang SJ, Du JZ, Chen XC. Diversities in hepatic HIF-1, IGF-I/IGFBP-1, LDH/ICD, and their mRNA expressions induced by CoCl₂ in Qinghai-Tibetan plateau mammals and sea level mice. *Am J Physiol*. 2007; 292:516-526.

Table 1: Effect of IHT on food intake

Food intake (Kcal)	Normo Fat			High Fat		
	Normoxia (control) (NF/N)	Hypoxia (NF/IH)	Δ %	Normoxia (HF/N)	Hypoxia (HF/IH)	Δ %
Week 1	72.5 \pm 1.5 ^a	82.5 \pm 11.3 ^a	13,8	92.6 \pm 1.2 ^b	91.1 \pm 5.73 ^b	-1.6
Week 4	75.1 \pm 2.1 ^a	76.2 \pm 1.4 ^{a,c}	1.5	102.3 \pm 11.3 ^b	84.1 \pm 0.5 ^c	-17.8
Δ %	3.55	-7.64		10.40	-7.68	

Values appear as mean \pm SD of 10 animals. Results with equal letters did not show significant difference ($P < 0,05$). Δ % = Percentage variation

Table 2: Effect of IHT on bodyweight in rats

Bodyweight (g)	Normo Fat			High Fat		
	Normoxia (control) (NF/N)	Hypoxia (NF/IH)	Δ %	Normoxia (HF/N)	Hypoxia (HF/IH)	Δ %
1 st week	275 ± 35.3 ^a	264 ± 29.6 ^a	-3.9	287 ± 30.7 ^a	273.4 ± 44.3 ^a	-4.6
4 th week	333.3 ± 33.4 ^a	315 ± 29.3 ^a	-5.6	373 ± 35 ^b	338.5 ± 46.5 ^{a,b}	-9.2
Δ % (1 st x 4 th)	22.3 ± 14.7 ^a	19.6 ± 8.1 ^a	-12.5	30.2 ± 5.2 ^b	24.3 ± 5.5 ^{a,b}	- 19.6

Values appear as mean±SD of 10 animals. Results with equal letters did not show significant differences ($P < 0,05$). Δ % = percentage variation.

Table 3: Effect of IHT on biochemical parameters in blood serum

Parameters	Normo Fat		High Fat	
	Normoxia (Control) (NF/N)	Hypoxia (NF/IH)	Normoxia (HF/N)	Hypoxia (HF/IH)
CT (mg/dl)	80 ± 10.3	78 ± 12.7	68 ± 9.0	72 ± 11.4
HDL (mg/dl)	62 ± 9.7	59 ± 6.1	50 ± 6.3	54 ± 9.5
TG (mg/dl)	75 ± 24	92 ± 29	71 ± 19	81 ± 23.5
LDH (U/L)	346 ± 125 ^a	585 ± 176 ^b	270 ± 168 ^a	316 ± 232 ^a
AST (U/L)	171 ± 58 ^{a,b}	172 ± 38 ^{a,b}	164 ± 33 ^a	135 ± 30 ^b
ALT (U/L)	44 ± 5.2	45 ± 11	48 ± 15	51 ± 16
Glucose mg/dl	110 ± 41	139 ± 16	122 ± 55	129 ± 34
Muscle Glycogen (g/100g tissue)	0.19 ± 0.07	0.18 ± 0.05	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.04
Liver Glycogen (g/100g tissue)	0.59 ± 0.26	0.53 ± 0.28	0.47 ± 0.16	0.69 ± 0.35

Values appear as mean ± SD of 8 animals. Results with equal letters did not show significant differences ($P < 0.05$).

5 CONCLUSÕES

Dentre as dietas, a dieta hipercalórica promoveu maior ganho de peso somente no grupo em normoxia quando comparada à todos os demais subgrupos. Demonstrou-se, através de significância estatística ou pela diferença em percentual, que sessões de THI são capazes de reduzir a ingesta calórica e o peso corporal. O tamanho da redução está relacionado com a carga de hipóxia (tempo de exposição e intensidade) e neste sentido, o protocolo utilizado neste estudo limitou, quantitativamente, o resultado de redução de peso obtido. No entanto, permitiu verificar, qualitativamente, a influência exercida pela hipóxia. Por outro lado, as 30 sessões de THI alteraram somente os parâmetros bioquímicos LDH e AST. Nossos resultados, relacionados à redução significativa da ingesta calórica, confirmam achados de outros pesquisadores, e permitem sugerir o uso alternativo do THI para tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares, através da redução da ingesta alimentar e perda peso.

6 REFERÊNCIAS

ALPERIN, D.E.; BERGER, E.N. Influence of decreased barometric pressure on vegetative nervous system of normal and sensibilized animals. **Bulletin of experimental biology and medicine**, v. 21(7-8), p. 13-16, 1943.

AMIN, K.A.; KAMEL, H.H.; ELTAWAB, M.A.A. The relation of high fat diet, metabolic disturbances and brain oxidative dysfunction: modulation by hydroxyl citric acid. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, p. 1-11, 2011.

ANDERSON, J.D.; HONIGMAN, B. The effect of altitude-induced hypoxia on heart disease: Do acute, intermittent, and chronic exposures provide cardioprotection? **High Altitude Medicine & Biology**, v. 12(1), p. 45-55, 2011.

ANDERSON, J.T.; GRANDE, F.; KEYS, A. Cholesterol-lowering diets. **Journal of the American Dietetic Association**, v.62, p. 133-137,1973.

ANDRIGUETO, J.M. **Normas e padrões de nutrição e alimentação animal**. Curitiba, Brasil: Nutrição editora e publicitária; 1986.

ASEMU, G. et al. Adaptation to high altitude hypoxia protects the rat heart against ischemia-induced arrhythmias. Involvement of mitochondrial K_{ATP} channel. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 31(10), p.1821-1831, 1999.

ASEMU, G. et al. Effects of adaptation to intermittent high altitude hypoxia on ischemic ventricular arrhythmias in rats. **Physiological Research**, v. 49(5), p. 597-606, 2000.

BAILEY, D.M.; DAVIES, B.; BAKER, J. Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 32(6), p. 1058-1066, 2000.

BAKER, E.J. et al. Tolerance of the developing heart to ischemia: impact of hypoxemia from birth. **The American Journal of Physiology**, v. 268(3), p. 1165-1173, 1995.

BALKOVÁ, P. et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and adaptation to chronic hypoxia alter acyl composition of serum and heart lipids. **British Journal of Nutrition**, v. 102(9), p. 1297-1307, 2009.

BASOVICH, S.N. The role of hypoxia in mental development and in the treatment of mental disorders: A review. **BioScience Trends**, v. 4(6), p. 288-296, 2010.

BERGERON, M. et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain. **Annals of Neurology**, v. 48(3), p. 285–296, 2000.

BERNARDI, L. et al. Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training. **European Heart Journal**, v. 22(10), p. 879-886, 2001.

BOYER, P.D. et al. Oxidative phosphorylation and photophosphorylation. **Annual Review of Biochemistry**, v. 46, p. 955-1026, 1977.

BUNN, H.F.; POYTON, R.O. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. **Physiological reviews**, v. 76(3), p. 839-885, 1996.

CAI, Z. et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. **Circulation**, v. 108(1), p. 79-85, 2003.

CAO, K.Y. et al. Increased normoxic ventilation induced by repetitive hypoxia in conscious dogs. **Journal of Applied Physiology**, v. 73(5), p. 2083–2088, 1992.

CASAS, M. et al. Intermittent hypobaric hypoxia induces altitude acclimation and improves the lactate threshold. **Aviation, Space, and Environmental Medicine**, v. 71(2), p. 125–130, 2000.

CHEN, X.Q. et al. Effects of hypoxia on glucose, insulin, glucagon, and modulation by corticotropin-releasing factor receptor type 1 in the rat. **Endocrinology**, v. 148(7), p. 3271-3278, 2007.

CHEN, X.Q. et al. Diversities in hepatic HIF-1, IGF-I/IGFBP-1, LDH/ICD, and their mRNA expressions induced by CoCl₂ in Qinghai-Tibetan plateau mammals and sea level mice. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 292(1), p. 516-526, 2007.

CHIARA, V.L.; SICHIERI, R. Consumo Alimentar em Adolescentes. Questionário Simplificado para Avaliação de Risco Cardiovascular. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 77(4), p. 332-336, 2001.

CHIU, L.L. et al. Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. **Journal of Biomedical Science**, v. 11(6), p. 838-846, 2004.

COELLO, S.D. et al. High density lipoprotein cholesterol increases with living altitude. **International Journal of Epidemiology**, v. 29(1), p. 65-70, 2000.

DEINDL, E. et al. Effect of intermittent high altitude hypoxia on gene expression in rat heart and lung. **Physiological Research**, v. 52(2), p. 147-157, 2003.

DING, H.L. et al. Intermittent hypoxia protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury by activating protein kinase C. **Life Sciences**, v. 75(21), p. 2587-2603, 2004.

DINIZ, Y.S. et al. Diets Rich in Saturated and Polyunsaturated Fatty Acids: **Metabolic Shifting and Cardiac Health. Nutrition**, v. 20(2), p. 230-234, 2004.

EELLS, J.T. et al. Increased mitochondrial K_{ATP} channel activity during chronic myocardial hypoxia: is cardioprotection mediated by improved bioenergetics? **Circulation Research**, v. 87(10), p. 915-921, 2000.

EVGEN'EVA, I.A.; KARASH, I.; CHIZHOV, A. Preventive use of intermittent normobaric hypoxic hypoxia in pregnant women at high risk of development late toxicosis. **Akush Ginecologiya**, v. 6, p.50-53, 1989.

FÉRÉZOU, J. et al. Changes in plasma lipids and lipoprotein cholesterol during a high altitude mountaineering expedition (4800m). **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 57(6), p. 740-745, 1988.

FERNVIK, E.C.; FETELHUTH, D. F.; GIDLUND, M. The autoantibody repertoire against copper-or macrophage-modified LDL differs in normolipdemic and hypercholesterolemic patients. **Journal of Clinical Immunology**, v. 24(2), p. 170-176, 2004.

FORKEL, J., et al. Responses of chronically hypoxic rat hearts to ischemia: K_{ATP} channel blockade does not abolish increased RV tolerance to ischemia. **The American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 286(2), p. 545-551, 2004.

FREITAS, A.K.B. **Efeito de 10 sessões de hipóxia normobárica sobre lipídios sanguíneos**. 2008. 24f. Monografia (Especialização em atividade física, desempenho motor e saúde) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008.

FUKUDA, R. et al. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. **Cell**, v. 129(1), p. 111-122, 2007.

GALSON, D.L. et al. The orphan receptor hepatic nuclear factor 4 functions as a transcriptional activator for tissue-specific and hypoxia-specific erythropoietin gene expression and is antagonized by EAR3/COUP-TF1. **Molecular and Cellular Biology**, v. 15(4), p. 2135-2144, 1995.

GARCIA, N.; HOPKINS, S.R.; POWELL, F.L. Effects of intermittent hypoxia on the isocapnic hypoxic ventilatory response and erythropoiesis in humans. **Respiration Physiology**, v. 123 (1-2), p. 39-49, 2000a.

GARLID, K.D., et al. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels in cardiac function and cardioprotection. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1606(1-3), p. 1-21, 2003.

GORDAN, J.D.; SIMON, M.C. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 17(1), p. 71–77, 2007.

GORE, C.J., HOPKINS, W.G. Positive effects of intermittent hypoxia (live high train low) on exercise performance are mediated primarily by augmented red cell volume. **Journal of Applied Physiology**, v. 99 (5), p. 2053-2058, 2005.

GOZAL, D.; DANIEL, J. M.; DOHANICH, G. P. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. **Journal of Neuroscience**, v. 21(7), p. 2442-2450, 2001.

GROSS, G.J.; PEART, J.N. K_{ATP} channels and myocardial preconditioning: an update. **The American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 285(3), p. 921-930, 2003.

GUILLEMIN, K.,; KRASNOW, M.A. The hypoxic response: huffing and HIFing. **Cell**, v. 89(1), p. 9-12, 1997.

GURVICH, H.E. Influence of high-altitudes on the organism. In **Physiology and Hygiene of High-Altitude Flights**. F.G. Krotkov ed. State Publishing House of Biological and Medical Literature, Moscow–Leningrad, p. 17–24, 1938.

HAMLIN, M.J.; HELLEMANS, J. Effect of intermittent normobaric hypoxic exposure at rest on haematological, physiological, and performance parameters in multi-sport athletes. **Journal of Sports Sciences**, v. 25(4), p. 431-441, 2007.

HARGROVE, R.L. et al. Low fat and high monounsaturated fat diets decrease human low density lipoprotein oxidative susceptibility in vitro. **The Journal of Nutrition**, v. 131(6), p. 1758-1763, 2001.

IRLBECK, M. et al. Effects of angiotensin II receptor blockade on hypoxia-induced right ventricular hypertrophy in rats. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 29(11), p. 2931–2939, 1997.

JUNG, M.E. et al. Intermittent hypoxia conditioning prevents behavioral deficit and brain oxidative stress in ethanol-withdrawn rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 105 (2), p. 510-517, 2008.

KANTOROVICH, N.V. Influence of sojourns in the high mountains on course of schizophrenia. In: **Schizophrenia. Proceedings of 4th All-Union Congress of Neuropathologists and Psychiatrists**, v. 3, p. 296-302, 1965.

KARIMULAEV, I.A.; KALININ, V.V.; MOSOLOV, S.N. Clinical effectiveness of the adaptation to periodic normobaric hypoxia at treatment of postpsychotic depression in patients with schizophrenia. **Social and Clinical Psychiatry**, v. 13, p.37-41, 2003.

KATCH, F.I.; McARDLE, W.D. **Nutrição, Exercício e Saúde**. 4. ed. São Paulo: Médica e Científica LTDA, 1996. 657 p.

KEYS, A. Coronary heart disease in seven countries. **Circulation**, v. 41(4), 1970.

KNAUPP, W. et al. Erythropoietin response to acute normobaric hypoxia in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 73(3), p. 837–840, 1992.

KOISTINEN, P.O. et al. EPO, red cells, and serum transferrin receptor in continuous and intermittent hypoxia. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 32 (4), p. 800–804, 2000.

KOLÁR, F.; OSTADAL, B. Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia. **Physiological Research**, v. 53(1), p. 3-13, 2004.

KOLÁR, F. et al. Role of oxidative stress in PKC-delta upregulation and cardioprotection induced by chronic intermittent hypoxia. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 292(1), p.224-230, 2006.

KOLCHINSKAIA, A.Z.; RASIN, S.D. Influence of lowered partial pressure of oxygen on the organism of schizophrenic patients (the attempt to treat schizophrenics by hypoxia in the chamber). **Voprosy Fiziologii**, v.4, p.219-228, 1953.

KOLCHINSKAYA, A.Z. et al. Mechanisms of interval hypoxic training effects. **Hypoxic Medical Journal**, v. 1(1), p. 5-7, 1993.

KOLESNIKOVA, E.E.; SEREBROVSKAYA, T.V. Participation of dopamine in oxygen chemoreception. **Neurophysiology**, v. 30(1), p. 68-77, 1998.

KRISMAN, C.R. A method for the colorimetric estimation of glycogen with iodine. **Analytical Biochemistry**, v. 4, p. 17–23, 1962.

LaMANNA, J.C; CHAVEZ, J.C.; PICHIOLE, P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. **The Journal of Experimental Biology**, v. 207(18), p. 3163–3169, 2004.

LEMUS-VARELA, M.L. et al. Expression of HIF-1alpha, VEGF and EPO in peripheral blood from patients with two cardiac abnormalities associated with hypoxia. **Clinical Biochemistry**, v. 43(3), p. 234–239, 2010.

LEVINE, B.D.; STRAY-GUNDERSEN, J. "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. **Journal of Applied Physiology**, v. 83 (1), p. 102-112, 1997.

LIMA, J.C. As dislipidemias e suas avaliações laboratoriais. **HiperAtivo**, v. 6(2), p. 133-137, 1999.

LING, Q. et al. The effect of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and cholesterol in obesity mice. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 11(6), p. 869-875, 2008.

LIU, W. et al. Induction of tumor arrest and differentiation with prolonged survival by intermittent hypoxia in a mouse model of acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 107(2), p. 698-707, 2006.

LIPPL, F.J. et al. Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. **Obesity**, v. 18(4), p. 675-681, 2010.

LOTUFO, P.A. [Entrevista disponibilizada em 15 de outubro de 2010, a Internet]. 2010. Disponível em: <http://www.univesp.ensinosuperior.sp.gov.br/preunivesp/654/paulo-andrade-lotufo.html>. Acesso em: 18 abr. 2011.

LUDKE, M.C.M.M.; LÓPEZ, J. Colesterol e composição dos ácidos graxos nas dietas para humanos e na carcaça suína. **Ciência Rural**, v.29(1), p. 181-187, 1999.

MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause. Alimentos, Nutrição & Dietoterapia** 10. ed., São Paulo: Roca, 2002, 1157 p.

MALLET, R.T. et al. β 1-Adrenergic receptor antagonism abrogates cardioprotective effects of intermittent hypoxia. **Basic Research in Cardiology**, v. 101(5), p. 436–446, 2006.

MALUTA, V., LEVASHOV, M. The usage of intermittent normobaric hypoxia for rehabilitation of highly trained 1 soccer athletes. **Fiziologichnyi zhurnal**, v. 47(1), p. 66-71, 2001.

MANUKHINA, E.B.; DOWNEY, H.F.; MALLET, R.T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. **Experimental Biology and Medicine**, v. 231(4), p. 343-365, 2006.

MANUKHINA, E.B.; LAPSHIN, A.V.; MEERSON, F.Z. Adaptation to intermittent hypoxia prevents disorders of endothelium-dependent relaxation and fall of blood pressure in experimental myocardial infarction. **Hypoxic Medicine Journal**, v. 1, p. 15-18, 2008.

MARSHALL, J.M. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. **Physiological Reviews**, v. 74(3), p. 543-594, 1994.

MARTINEZ, T.L.R.; LOURENÇO, D.M. **Avaliação e conduta nos riscos trombo e aterogênico**. São Paulo : Art Plus, 164p. 1996.

MCGRATH, J.J. et al. Physiological response of rats to intermittent high altitude stress: effect of age. **Journal of Applied Physiology**, v. 34(3), p. 289-293, 1973.

MEERSON, F.Z.; GOMAZKOV, G.A.; SHIMKOVICH, M.V. Adaptation to high altitude hypoxia as a factor preventing development of myocardial ischemic necrosis. **The American Journal of Cardiology**, v. 31(1), p. 30-34, 1973.

MEERSON F.Z. Mechanism of phenotypic adaptation and the principles of its use for prevention of cardiovascular disorders. **Kardiologija**, v. 18(10), p.18–29, 1978.

MEERSON, F.Z.; TVERDOKHLIB, V.P.; NIKONOROV, A.A. Prevention of atherogenic dislipoproteinemias and metabolic disorders in the liver in emotional – pain stress. **Voprosy Meditsinskoi Khimii**, v. 34(6), p. 104-109, 1988.

MEERSON, F.Z.; TVERDOKHLIB, V. P.; BOEV, V. M. Adaptation to periodic hypoxia in treatment and prevention. **Medicine**, p. 26-33, 1989.

MEERSON F.Z: Adaptive Protection of the Heart: Protection Against Stress and Ischemic Damage. **CRC PRESS**, p. 1-5, 1991.

MEERSON, F.Z. et al. Adaptation to periodic hypoxia decreases ethanol consumption and abstinence-related damages to the internal organs during withdrawal in chronically alcoholized animals. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 114(12), p. 574-578, 1992a.

MEERSON, F.Z. et al. Opposite effects on antioxidant enzymes of adaptation to continuous and intermittent hypoxia. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 114(7), p. 14-15, 1992b.

MITCHELL, M.B. et al. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. **Circulation Research**, v. 76(3), p. 73-81, 1995.

MOORE-GILLON, J.C.; CAMERON, I.R. Right ventricular hypertrophy and polycythemia in rats after intermittent exposure to hypoxia. **Clinical Science**, v. (69), p. 595–599, 1985.

MORETTO, E.; FETT, R. **Tecnologia de Óleos e Gorduras Vegetais na Indústria de Alimentos**, Editora e Livraria Varela LTDA, 1998.

MURAKAMI, T. et al. Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor is selectively impaired in mice carrying the mutant SOD1 gene. **Brain Research**, v. 989(2), p. 231–237, 2003.

MURRAY, C.J.; LOPEZ, A.D. Alternate projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. **Lancet**, v. 349(9064), p. 1498-1504, 1997.

MURRY, C.E.; JENNINGS, R.B.; REIMER, K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. **Circulation**, v. 74(5), p. 1124-1136, 1986.

NAIR, S.D. et al. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. **The Journal of Nutrition**, v. 127(3), p. 383-393, 1997.

NETO, R.M.N. **Atlas Corações do Brasil**. São Paulo. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2008. 124 p.

NECKÁR, J. et al. Effects of mitochondrial K_{ATP} modulators on cardioprotection induced by chronic high altitude hypoxia in rats. **Cardiovascular Research**, v. 55(3), p. 567-575, 2002.

NEUBAUER, J.A. Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. **Journal of Applied Physiology**, v. 90(4), p. 1593-1599, 2001.

NIEUWENHUIJS, D. et al. Propofol for monitored anesthesia care: implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. **Anesthesiology**, v. 92(1), p. 46–54, 2000.

OLDENBURG, O., et al. Mitochondrial K_{ATP} channels: role in cardioprotection. **Cardiovasc Research**, v. 55(3), p. 429-437, 2002.

OLIVEIRA, T.T. et al. Efeito de diferentes doses de flavonóides em ratos hiperlipidêmicos. **Revista de Nutrição/Brazilian Journal of Nutrition** v. 15(1), p. 45-51, 2002.

PORTH, A.M. **FISIOPATOLOGIA**. 6. ED. RIO DE JANEIRO: GUANABARA KOOGAN, 2004. 1480 P.

PICON, P.D.; POLANCZYK, C.A.; AMARAL, K.M. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. **Consulta Pública SAS/MS**, n.13, p. 125-134, 2002.

QIN, L. et al. Erythropoietin as a possible mechanism for the effects of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and leptin in mice. **Regulatory Peptides**, v. 165(2-3), p. 168-173, 2010.

ROUET-BENZINEB, P. et al. Induction of cardiac nitric oxide synthase 2 in rats exposed to chronic hypoxia. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 31(9), p. 1697-1708, 1999.

ROW, B.W. et al. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167(11), p.1548 –1553, 2003.

RUSSIAN HEALTH MINISTRY. **Normobaric hypoxytherapy. Methodical Recommendations**. Moscow, Russia, 1994.

RYBNIKOVA, E.A. et al. Mild preconditioning hypoxia modifies NGFI-A mRNA expression in the rat brain induced by severe hypoxia. **Neuroscience Letters**, v. 329(1), p. 49-52, 2002.

RYBNIKOVA, E.A. et al. Effects of hypobaric hypoxia on the expression of early gene proteins and structural changes in brain neurons: the correcting effect of preconditioning. **Morfologiya**, v. 125(2), p. 10-15, 2004.

RYBNIKOVA, E.A. et al. Antidepressantlike effects of mild hypoxia preconditioning in the learned helplessness model in rats. **Neuroscience Letters**, v. 417(3), p.234-239, 2007.

RYBNIKOVA, E.A. et al. The possible use of hypoxic preconditioning for the prophylaxis of post-stress depressive episodes. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, v. 38(7), p. 721-726, 2008.

SAMOILOV, M.O. et al. The mitochondrial antioxidants thioredoxin-2 and Mn-superoxide dismutase are involved in the mechanisms of brain hypoxic tolerance. **Doklady Biological Sciences**, v. 387(3), p. 498-500, 2002.

SAMOILOV, M.O. et al. Characteristics of the expression of pro and antiapoptotic proteins Bax and Bcl-2 in rat brain neurons in response to severe hypobaric hypoxia: the correcting effect of hypoxic preconditioning. **Doklady Biological Sciences**, v. 402(2), p. 1-3, 2005.

SCHRAUWEN, P.; WESTERTERP, K.R. The role of high-fat and physical activity in the regulation of body weight. **British Journal of Nutrition**, v. 84(4), p. 417-427, 2000.

SEMENZA, G.L. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 15, p. 551–578, 1999.

SEMENZA, G.L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. **Journal of Applied Physiology**, v. 88(4), p. 1474-1480, 2000.

SEMENZA, G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. **Nature Reviews. Cancer**, v. 3(10), p. 721-732, 2003.

SEREBROVSKAYA, T.V. et al. Intermittent hypoxia alters hypoxic ventilatory responses. **Fiziolohichnyi zhurnal**, v. 45(5), p. 9-18, 1999b.

SEREBROVSKAYA, T.V. Intermittent hypoxia research in the former Soviet Union and the Commonwealth of Independent States: history and review of the concept and selected applications. **High Altitude Medicine & Biology**, v. 3(2), p. 205-221, 2002.

SEREBROVSKAYA, T.V.; SWANSON, R.J.; KOLESNIKOVA, E.E. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 54(1), p. 35-41, 2003.

SEREBROVSKAYA T.V. et al. Intermittent hypoxia: cause or therapy for systemic hypertension? **Experimental Biology and Medicine**, v. 233(6), p. 627-650, 2008.

SHARP, F.R. et al. Hypoxic preconditioning protects against ischemic brain injury. **NeuroRx**, v. 1(1), p. 26-35, 2004.

SILVA, E.L.; CHANG, Y.H.; MORIEL, P. Lipoprotein oxidation: implications to atherogenesis. **Free Radical Research Latin American**, v. 47, p. 376-384, 1995.

SIROTININ, N.N. Comparative physiology of acclimatization to high mountains. In **Oxygen Deficiency**. Kiev, Naukova Dumka, p. 3-13, 1963.

SIROTININ, N.N. Effects of adaptation to hypoxia and acclimation to high mountain climes on the resistance of animals to various extreme treatments. **Patologicheskaya . Fiziolohichnyi.**, v. 33, p. 12-15, 1964.

SPEECHLY-DICK, M.E.; MOCANU, M.; YELLON, D.M. Protein kinase C: its role in ischemic preconditioning in the rat. **Circulation Research**, v. 75(3), p. 586-590, 1994.

STEINKE, J.W., WOODARD, C.R., BORISH, L. Role of hypoxia in inflammatory upper airway disease. **Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology**, v. 8 (1), p. 16-20, 2008.

STROEV, S.A. et al. Preconditioning enhances the expression of mitochondrial antioxidant thioredoxin-2 in the forebrain of rats exposed to severe hypobaric hypoxia. **Journal of Neuroscience Research**, v. 78(4), p. 563-569, 2004.

TAI, K.K.; TRUONG, D.D. NMDA receptor-mediated excitotoxicity contributes to the cerebral hypoxic injury of a rat model of posthypoxic myoclonus. **Brain Research**, v. 1133(1), p. 209–215, 2007.

TAJIMA, M., et al. Acute ischaemic preconditioning and chronic hypoxia independently increase myocardial tolerance to ischaemia. **Cardiovascular Research**, v. 28(3), p. 312-319, 1994.

TERES, S. et al. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.**, v. 105(37), p. 13811-13816, 2008.

TINKOV, A.N.; AKSENOV, V. Effects of intermittent hypobaric hypoxia on blood lipid concentrations in male coronary heart disease patients. **High Altitude Medicine and Biology**, v. 3(3), p. 277-282, 2002.

TITUS, A.D. et al. Hypobaric hypoxia induced dendritic atrophy of hippocampal neurons is associated with cognitive impairment in adult rats. **Neuroscience**, v. 145(1), p. 265–278, 2007.

TSYGANOVA, T.N. Use of normobaric hypoxic training in obstetrics. **Vestnik Rossiikoi Akademii Meditsinskikh Nauk**, v. 5, p. 30-33, 1997.

TUZCU, M. et al. Impact of chromium histidinate on high fat diet induced obesity in rats. **Nutrition and Metabolism**, v. 8, p. 1-8, 2008.

VERBONOL, V.; CHIZHOV, A. Development of children Born to mothers treated by normobaric hypoxia. **Pediatrics**, v. 5, p. 56-59, 1990.

VOTGEL, M.; MICHELS, A. Role of intermittent hypoxia in the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 10(3), p. 206-213, 2010.

YAN, L.J. et al. Mouse heat shock transcription factor 1 deficiency alters cardiac redox homeostasis and increases mitochondrial oxidative damage. **The EMBO Journal**, v. 21(19), p. 5164–5172, 2002.

YOLOGLU et al. Determination of risk factors in obese and non-obese patients with coronary artery disease. **Acta Cardiology**, v. 60(6), p. 625-629, 2005.

YTREHUS, K.; LIU, Y.; DOWNEY, J.M. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. **The American Journal of Physiology**, v. 266(3-2), p. 1145-1152, 1994.

WEIDEMANN, A.; JOHNSON, R.S. Biology of HIF-1 alpha. **Cell death and differentiation**, v. 15(4), p. 621-627, 2008.

WENGER, R.H. Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation. **The Journal of Experimental Biology**, v. 203(8), p. 1253–1263, 2000.

WEST J. B. **Respiratory physiology-the essentials**. 8. ed. Williams & Wilkins: Baltimore (MD), Philadelphia (PA), 2008. 195 p.

WILBER, R.L. Current trends in altitude training. **Sports Medicine**, v. 31(4), p. 249-265, 2001.

ZAKUSILO, M.P. et al. Respiration and oxygen supply in patients with diabetes mellitus under hypoxic hypoxia. **Ukrainian Medicine Almanac**, v. 4(1), p. 74-76, 2001.

ZHANG, H. et al. Function of inducible nitric oxide synthase on adaptability to hypoxia in Tibetan chicken. **Yi Chuan**, v. 31(4), p. 400– 406, 2009.

ZHONG, Y. et al. Inhibition of PPAEY2 gene expression by the HIF-1 regulated gene DEC.Stra13. A mechanism for regulation of adipogenesis by hypoxia. **Developmental Cell**, v. 2(3). P. 331-341, 2002.

ZHU, L.L. et al. Neurogenesis in the adult rat brain after intermittent hypoxia. **Brain Research**, v. 1055(1-2), p. 1-6, 2005.

ZHU, X.H. et al. Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats. *The Journal of Neuroscience*, v. 30(38), p. 12653-12663, 2010.

ZHU, W.Z. et al. Intermittent high altitude hypoxia inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores against reperfusion injury. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 40(1), p. 96–106, 2006.