

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa De Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Mestrado

**IMPACTO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O
DESENVOLVIMENTO DE ESTRESSE DO RETÍCULO
ENDOPLASMÁTICO NO TECIDO MUSCULAR
ESQUELÉTICO DE RATOS OBESOS**

THAMYRES CRISTHINA LIMA COSTA

São Luís

2019

THAMYRES CRISTHINA LIMA COSTA

**IMPACTO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O
DESENVOLVIMENTO DE ESTRESSE DO RETÍCULO
ENDOPLASMÁTICO NO TECIDO MUSCULAR
ESQUELÉTICO DE RATOS OBESOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcus de Andrade Paes

Co-orientador: Prof. Dr.
Bruno Araújo Serra Pinto

São Luís

2019

Lima Costa, Thamyres Cristhina.

IMPACTO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O
DESENVOLVIMENTO DE ESTRESSE DO RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO NO
TECIDO MUSCULAR ESQUELÉTICO DE RATOS OBESOS / Thamyres
Cristhina Lima Costa. - 2019.

67 p.

Coorientador(a): Bruno Araújo Serra Pinto.

Orientador(a): Antonio Marcus de Andrade Paes.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
Universidade Federal do Maranhão, 2019.

1. Estresse do retículo endoplasmático. 2. Obesidade.
3. Sacarose. I. de Andrade Paes, Antonio Marcus. II.
Serra Pinto, Bruno Araújo. III. Título.

THAMYRES CRISTHINA LIMA COSTA

**IMPACTO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE
ESTRESSE DO RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO NO TECIDO MUSCULAR
ESQUELÉTICO DE RATOS OBESOS**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Maranhão, como requisito
para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antonio Marcus de Andrade Paes (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dra. Carol Virginia Gois Leandro
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Carlos Eduardo Neves Amorim
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Mario Alves de Siqueira Filho
Universidade Federal do Maranhão

Qualquer situação em que alguns homens impedem os outros de se engajarem no processo de investigação é de violência.

Paulo Freire

À minha mãe, Verônica Beleza, por sua luta, coragem e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Os inícios e finais de ciclos são momentos que, previsivelmente, detêm certa licença poética. Muito provavelmente porque eles representam o novo e uma variedade de possibilidades à nossa frente. Sinto-me feliz que dentre os vários caminhos possíveis de serem traçados, eu tenha trilhado por um que me possibilitou aperfeiçoar não apenas minhas habilidades como profissional, mas também como ser humano. Na certeza de que a construção desse trabalho e de mim mesma, está atrelada a uma série de acontecimentos e ao auxílio de muitas pessoas.

À minha mãe, Verônica, a mulher mais forte e determinada que eu já conheci, por me encorajar a perseguir meus objetivos e por acreditar neles nos momentos em que até eu mesma duvidei. Ao meu tio, Antônio, por me ensinar que com humildade e trabalho duro você consegue chegar a lugares que a vaidade jamais suspeitou existir. E a cada um dos meus familiares por me ensinarem sobre amor, respeito e coragem.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antonio Marcus de Andrade Paes, por quem nutro profundo carinho e admiração, por ter concedido a oportunidade que tornou esse trabalho possível. Saber que você depositou sua confiança no meu trabalho tem um significado muito importante para mim e agradeço por ter dedicado seu tempo e exercitado sua tolerância me ensinando a ser uma aluna e pesquisadora melhor. Espero que, um dia, eu possa dar aulas de fisiologia tão apaixonadamente quanto você.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Bruno Araújo Serra Pinto, que, generosamente, me acolheu como sua aluna e me ensinou, ao longo desses anos de convivência, sobre ciência, humanidade e amor pela pesquisa. Sempre serei grata pela sua disponibilidade e por todos os ensinamentos que compartilhou comigo, mas acima de tudo, obrigada pela compreensão e amizade e por toda a paciência que você, certamente, precisou praticar durante essa orientação.

À Amanda Stephane Cruz dos Passos, sem a qual esse trabalho não teria sido possível. A sua ajuda, bom humor, companheirismo e amizade foram essenciais em todas, as MUITAS, etapas desse trabalho e não consigo imaginar como seria realizar tudo isso sem você, que foi meu braço direito e esquerdo

durante os 6 meses de protocolo experimental. Desejo que o seu futuro seja tão grandioso quanto a sua vontade de aprender e você alcance cada um dos seus objetivos. Conte sempre comigo.

Ao Laboratório de Fisiologia Experimental (LeFisio), por ter me recebido tão abertamente, oferecendo ensinamentos que ultrapassam as paredes de um laboratório de pesquisa. Agradeço todo carinho e amizade que foi dividido comigo ao longo dessa caminhada, e a cada um que compartilhou um pouco do seu tempo e conhecimento me ajudando a construir esse trabalho. Em especial à Ludmila Bezerra, Marcus Barros, Rômulo Brenno, Perla Lopes, Caio Coelho, Lucas França, Savanna Carsi, Ana Paula, João Miranda e Nathalee Liberal que contribuíram em diversos protocolos experimentais e sem os quais não seria possível realizar essa pesquisa. À Suená e Ana Vitória por todas as tardes fazendo ração e à, muito querida, Thaiané Coelho, pelas sugestões, ensinamentos e por todo o carinho.

Ao Núcleo de Pesquisa em Adaptações Neuroimunoendócrinas ao Exercício (NANO), minha primeira casa na UFMA, por ter aberto a primeira porta que tornou possível toda essa trajetória. Agradeço a cada um que contribuiu no desenvolvimento desse trabalho, em especial ao Prof. Dr. Mário Alves de Siqueira Filho pelo bom humor, entusiasmo e pelas muitas considerações e apoio metodológico que foram de suma importância em várias etapas. À Laissa Costa, Otávio Carvalho e Leudyenne Pacheco por todas as noites que treinamos animais juntos e a todos aqueles que me ofereceram a oportunidade de aprender e crescer como aluna e como ser humano.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES pela concessão da bolsa que me subsidiou durante todo o período de realização do mestrado, à Fundação de Amparo à Pesquisa no Maranhão – FAPEMA pelos recursos concedidos e ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde – PPGCS pelo suporte e assistência.

Finalmente, a cada um que contribuiu direta ou indiretamente na construção e desenvolvimento desse trabalho.

RESUMO

A exposição precoce a dietas ricas em sacarose associada ao sedentarismo são fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos como obesidade. Nesse contexto, o músculo esquelético pode sofrer perdas de massa, força e capacidade de recuperação e essas alterações podem decorrer da indução do estresse do retículo endoplasmático (ERE) neste tecido. No entanto, não está claro se os mecanismos moleculares pelos quais o treinamento resistido atua envolve a inibição do ERE no músculo. Assim, esse trabalho teve por objetivo avaliar o efeito do treinamento resistido sobre o ERE no músculo esquelético de ratos machos alimentados com dieta rica em sacarose. Para tanto, 28 ratos Wistar machos, recém-desmamados foram randomizados em dois grupos: controle (CTR) e dieta rica em sacarose (DRS, 25% de sacarose). Após 16 semanas, cada grupo foi dividido em 2 novos grupos: CTR, CTR-T, DRS e DRS-T, onde T corresponde aos animais que realizaram o protocolo de treinamento. Neste protocolo, os animais escalavam 5 vezes uma escada vertical, com 2 minutos de descanso entre as escaladas, e levando 60% de sua carga máxima presa à cauda, 3 vezes por semana durante 4 semanas. O peso corporal, ingestão alimentar, índice de Lee, resistência insulínica (índice TyG) e perfil bioquímico sérico foram antes e após o protocolo de treinamento. Músculos sóleo, EDL e gastrocnêmio, bem como os coxins adiposos foram coletados para análise de morfometria e/ou expressão gênica. Resultados: O grupo DRS apresentou obesidade e desequilíbrios morfométricos, metabólicos e aumento dos marcadores de ERE. O treinamento reduziu os coxins adiposos, preveniu a perda de massa muscular, atenuou os parâmetros bioquímicos e reverteu o ERE no músculo esquelético. Conclusão: A exposição precoce à dieta rica em sacarose promoveu alterações morfométricas, metabólicas e ativação do ERE no músculo esquelético. O treinamento resistido foi capaz de atenuar e/ou reverter os distúrbios morfométricos e metabólicos causados pela dieta rica em sacarose e reverteu o ERE no músculo esquelético.

Palavras-chave: Obesidade; sacarose; estresse do retículo endoplasmático.

ABSTRACT

The early exposure to high sucrose diets and sedentary lifestyle have been associated to metabolic disorders such as obesity. In this context, the skeletal muscle can suffer losses of mass, strength and recovery capacity and these changes may be related to induction of endoplasmic reticulum stress in this tissue. It is notorious that physical activity preserve and improve the lean mass. However, the molecular mechanisms of exercise training on ER stress in muscle is unclear. Thus, this work had the aim to evaluate the effect of resistance training (RT) on body composition, glycolipid metabolism and ER stress in the SM of male rats fed high-sucrose diet. Therefore, 28 weaned male Wistar rats were randomized into 2 groups: Control (CTR) and High-Sucrose Diet (HSD, 25% sucrose). At 17 weeks of life, each group was split into 2 new groups: CTR, CTR-T, HSD and HSD-T, where T means animals that performed RT protocol. In this protocol, the animals climbed 5 times a vertical ladder with 2 minutes rest between each climb and with 60% of the maximum weight attached to the tail, 3 times per week for 4 weeks. Body weight, food intake, Lee index, insulin resistance (TyG index) and the biochemical profile were assessed before and after the resistance training protocol. Gastrocnemius, soleus and EDL muscles and adipose tissues were collected to analyze of morphometry and/or gene expression. Results: The HSD group presented obesity and morphometric, metabolic imbalances, and increased ERE markers. The training reduced adipose tissue, prevented loss of lean, attenuated the biochemical parameters and reversed the ERE in the skeletal muscle. Conclusion: The early exposure to high sugar diet promoted morphometric and metabolic changes, and activation of ESR in skeletal muscle. Resistance training was able to attenuate and / or reverse the morphometric and metabolic disorders caused by high sugar diet and reversed the ERE in the skeletal muscle.

Key words: Obesity; sucrose; endoplasmic reticulum stress.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGL	Ácidos graxos livres
AgRP	Peptídeo relacionado à cepa agouti
ATF4	Fator de transcrição ativador 4
ATF6	Fator de transcrição ativador 6
CART	Fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente
CHOP	Proteína homóloga C/EBP
CK	Creatina quinase
CRT	Grupo controle
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DRS	Dieta rica em sacarose
EDL	Extensor longo dos dedos
eIF2 α	Fator de iniciação da tradução eucariótica 2 α
ERE	Estresse do retículo endoplasmático
ERO's	Espécies reativas de oxigênio
GRP78	Proteína regulada pela glicose de 78 KDa
GTT	Teste de tolerância à glicose
IMC	Índice de massa corpórea
IRE1 α	Proteína quinase dependente de inositol 1
JNK	c-Jun N-terminal kinase
LDH	Lactato desidrogenase
MHC	Cadeia pesada da miosina
NPY	Neuropeptídeo Y
OBE	Grupo obeso
OMS	Organização mundial da saúde
PERK	<i>Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase</i>
PGC1 α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha</i>
PI3K	Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase
RI	Resistência insulínica
TAG	Triacilglicerol

TFM	Teste de força máxima
UPR	Resposta a proteína mal enovelada
VLDL	Lipoproteínas alta densidade
XBP1	<i>X-box binding protein</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Obesidade e desenvolvimento de resistência insulínica	21
Figura 2:	Deposição de lipídeos no músculo esquelético	22
Figura 3:	Sinalização da UPR	30
Figura 4:	ERE e remodelamento muscular	32
Figura 5:	Desenho experimental	38
Figura 6:	Escada de treinamento	41
Figura 7:	Protocolo de treinamento	42
Figura 8:	Evolução ponderal e consumo energético	45
Figura 9:	Parâmetros bioquímicos	48
Figura 10:	Marcadores de dano muscular	52
Figura 11:	Expressão Gênica nos músculos extensor longo dos dedos e sóleo	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação das fibras musculares	27
Tabela 2: Quantidade relativa de componentes da dieta rica em sacarose	36
Tabela 3: Composições centesimais das dietas padrão e rica em sacarose	36
Tabela 4: Parâmetros morfométricos	46

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1	Obesidade: Conceito e epidemiologia.....	19
2.2	Fisiopatologia da obesidade.....	20
2.3	Etiologia da Obesidade.....	23
2.3.1	Obesidade e dieta rica em sacarose.....	24
2.4	Papel do estresse do retículo endoplasmático no músculo esquelético.....	26
2.4.1	Caracterização do músculo esquelético	26
2.4.2	ERE: respostas pró-adaptativas e pró-apoptóticas no músculo esquelético	29
3.	OBJETIVOS.....	35
3.1	Objetivo geral.....	35
3.2	Objetivos específicos.....	35
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	36
4.1	Dieta rica em sacarose.....	36
4.2	Animais e grupos experimentais.....	37
4.3	Abordagem experimental.....	38
4.4	Avaliação da obesidade.....	39
4.5	Perfil bioquímico.....	39
4.6	Resistência Insulínica.....	39
4.7	Treinamento resistido.....	40
4.7.1	Familiarização.....	40
4.7.2	Teste de escalada voluntária para determinação da carga máxima de carregamento.....	40
4.7.3	Sessões de treinamento.....	41
4.8	Expressão gênica.....	42
4.9	Análise estatística.....	42
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
6.	CONCLUSÕES.....	57

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
--	-----------

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um relevante problema de saúde pública, que se encontra condicionado a um desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético. Pode ser caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal em um nível que compromete a saúde dos indivíduos, acarretando prejuízos tais como alterações metabólicas, respiratórias e de locomoção, além de constituir um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis, tais como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e alguns tipos de cânceres (ANDERSON et al., 2015).

De acordo com um levantamento realizado pela Lancet (2016), a prevalência da obesidade aumentou ao longo dos últimos 40 anos, tanto entre homens quanto entre mulheres, em níveis globais e regionais. Embora o aumento do índice de massa corpórea (IMC) esteja aumentando mais lentamente desde o ano 2000, em virtude das políticas públicas contra obesidade e sobrepeso, o último levantamento, realizado em 2014, revelou que a população mundial fica 1,5kg mais pesada a cada década. Dito isto, caso não haja mudanças nos hábitos alimentares e no nível de atividade física, as previsões apontam que até 2025 a obesidade atingirá 18% dos homens e 21% das mulheres (LANCET, 2016).

A obesidade está associada à exacerbação de um quadro inflamatório crônico de baixo grau no tecido adiposo, especialmente nos depósitos de gordura visceral (AKHMEDOV, et. al, 2013; KHAN, et. al, 2014). Em condições como essa, pode ser observado um aumento no tamanho dos adipócitos nas regiões subcutâneas e viscerais, além da elevação nos níveis de ácidos graxos circulantes. Pode-se observar ainda, sobrecarga lipídica do músculo esquelético e aumento da síntese e exportação de lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) pelo fígado (DE LUCA et al., 2008; AKHMEDOV et al., 2013). Além disso, afeta a resposta à insulina em vários órgãos, como fígado, tecido adiposo e músculo esquelético, estando frequentemente associada à resistência insulínica (RI) (BOULINGUIEZ et al., 2017).

Diversos estudos têm demonstrado que o consumo sustentado de dietas ricas em sacarose pode ser apontado como um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos como a obesidade, dislipidemias, DM2 e doenças

cardiovasculares, que juntos levam à síndrome metabólica (SM) (BRAY et al., 2004; TAPPY et al., 2014). Esse padrão alimentar, marcado pelo consumo de refrigerantes e alimentos ultra-processados, é um dos principais responsáveis pelo aumento da incidência de SM, dislipidemias aterogênicas e RI na população jovem e adulta (ANGELOPOULOS et al., 2009; BRAY et al., 2010).

Evidências na literatura têm demonstrado a importância da atividade física como estratégia não farmacológica para a prevenção e tratamento de doenças crônico-degenerativas associadas ao sedentarismo e obesidade (HASKELL et al., 2007). Nesse contexto, tanto o exercício aeróbio, caracterizado pela execução de exercícios de alta frequência (repetição) e baixa potência, quanto o treinamento resistido, caracterizado por exercícios executados de forma repetitiva, com progressivo aumento de carga e com curtos intervalos de descanso entre cada série, são indicados para a prevenção da hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, obesidade e DM2 (DE SOUZA, et al. 2008; EGAN, et al., 2013).

Tradicionalmente, o treinamento aeróbio tem sido o modelo experimental de exercício mais utilizado para estudo da interação da prática de atividade física com morbidades associadas ao sedentarismo e obesidade, uma vez que já foi demonstrado que ele é eficiente para melhora da homeostase da glicose e aumento da sensibilidade à insulina (KIM et al., 2014). Por outro lado, estudos com protocolos de treinamento resistido têm demonstrado uma série de benefícios metabólicos, tais como aumento do gasto energético (DENZER e YOUNG, 2003), redução da adiposidade intra-abdominal (HUNTER et al., 2002), melhoria de sensibilidade à insulina (IBÁÑEZ et al., 2005) e controle de dislipidemias (ELLIOTT et al., 2002).

Distúrbios associados à obesidade como a RI, lipotoxicidade e o estresse oxidativo podem contribuir para perturbação da homeostase do retículo endoplasmático no músculo esquelético, comprometendo o enovelamento proteico e podendo levar a um quadro de estresse do retículo endoplasmático (ERE) (MORALES et al., 2017). O ERE prejudica a formação de proteínas essenciais para funcionamento do tecido, o que pode resultar na redução da massa magra, força muscular, capacidade de recuperação e envelhecimento precoce (CORNEJO et al., 2013). Para controlar os danos associados ao ERE, a célula inicia um processo adaptativo conhecido como resposta a proteínas mal enoveladas (*Unfolded protein*

response - UPR), na tentativa de preservar a integridade celular e restaurar a homeostase do retículo endoplasmático (HETZ et al., 2013). Em condições de estresse severo e/ou prolongado no retículo, a UPR não consegue controlar os efeitos deletérios e passa a realizar uma sinalização pró-apoptótica que irá promover a morte celular precoce (TABAS et al., 2011).

Estudos em animais têm demonstrado que o treinamento aeróbio, como corrida e natação, executado em intensidades moderada e alta, são capazes de ativar as vias da UPR, após uma sessão aguda de treinamento. Além disso, animais alimentados com dietas ricas em gordura também mostraram aumento da expressão de marcadores relacionados com as vias da UPR (DELDIQUE et al., 2011; KIM et al., 2014). No entanto, ainda são escassos os estudos que associem as implicações do treinamento resistido sobre o ERE no músculo esquelético. Sendo assim, pouco se conhece a respeito dos mecanismos moleculares pelos quais o treinamento resistido atua sobre o ERE no músculo. Dessa forma, no presente estudo, esperamos contribuir para o entendimento da influência do treinamento resistido no quadro de ERE no tecido muscular esquelético de ratos obesos, através da avaliação da expressão de marcadores moleculares envolvidos na via da UPR.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade: conceito e epidemiologia

A obesidade é uma doença multifatorial que figura entre os principais problemas de saúde pública da atualidade (JOHNSON et al., 2017). Pode ser definida como um desequilíbrio metabólico que resulta no aumento de gordura corporal e pode levar ao desenvolvimento de diversas comorbidades como dislipidemias, RI e doenças cardiovasculares (TURNBAUGH et al. 2006).

Dados divulgados pela Lancet (2016) apontam que, em 2014, cerca de 266 milhões de homens e 375 milhões de mulheres adultos eram obesos. Essa condição está intrinsecamente relacionada com a manutenção de hábitos de vida não saudáveis, como o elevado consumo de dietas ricas em açúcares simples, como a frutose (BRAY et al., 2004). No Brasil, levantamentos apontam que 50% da população apresenta sobrepeso, encontrando-se em uma situação de risco para o desenvolvimento de obesidade (IBGE, 2015). Os casos de obesidade, especialmente a infantil, mais que duplicaram nos últimos 34 anos, impactando diretamente sobre o aumento da incidência de outras comorbidades associadas a ela, tais como a SM, dislipidemia, RI, além de desequilíbrios musculoesqueléticos e cardiovasculares (OESTREICH et al., 2017).

Desde a década de 80, o rápido crescimento econômico e a globalização têm impulsionado diversas mudanças no padrão alimentar da população mundial e o aumento do consumo de alimentos industrializados e ricos em açúcares simples, tem representado um fator importante para o crescimento da incidência de obesidade. Em comunidades menos favorecidas economicamente, existe um maior consumo de dietas com elevado valor calórico: ricas em carboidratos, óleos vegetais e gorduras, sendo menor a frequência de consumo de alimentos frescos, ou de maior teor proteico e fibras, o que favorece a instauração do quadro de obesidade (BHUROSY, 2014).

Essa perspectiva tem impulsionado diversos estudos na área metabólica, na tentativa de esclarecer as vias envolvidas no processo de obesidade, bem como definir estratégias para erradicá-la (BROWN et al., 2018). Diversos estudos tem demonstrado que, apesar dos avanços nos ramos farmacoterapêutico e cirúrgico, a

prática de atividade física regular e o consumo de uma dieta saudável ainda são as medidas mais eficazes para o controle e prevenção da obesidade e do sobrepeso (SHALITIN et al., 2016; SHARMA et al., 2016).

2.2 Fisiopatologia da obesidade

Na obesidade, o aumento de gordura corporal, especialmente na região do abdome pode resultar em mudanças prejudiciais no tecido adiposo, tais como hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos e menor secreção de adiponectina, o que pode comprometer a sensibilidade dos tecidos à insulina (BADIMON et al., 2017). As células adiposas desempenham um papel importante na reserva energética, uma vez que são responsáveis pelo armazenamento de lipídeos na forma de triacilglicerol (TAG) e pelo fornecimento de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol que irão atender as demandas metabólicas dos órgãos e tecidos. Esse processo é mediado pela lipólise de TAG no tecido adiposo e pode resultar na liberação de AGL no plasma ou na sua reesterificação intracelular nos adipócitos (LANGIN et al, 2005).

A síntese e degradação de lipídeos no tecido adiposo são reguladas pela ação da insulina, que suprime a ação da lipólise e estimula a captação de glicose. Em condições pós-prandiais, a insulina produzida por células β pancreáticas é secretada no sangue e liga-se no receptor de insulina, ativando subsequentemente a excitose de canais GLUT-4, e promovendo o transporte de glicose para os tecidos alvos, como o músculo esquelético e tecido adiposo (MCCRACKEN et al, 2018). A insulina regula a homeostase da glicose, reduzindo a produção de glicose hepática por duas vias principais: pela diminuição da biossíntese de glicose (gliconeogênese) e pelo aumento da degradação de glicogênio (glicogenólise), o que provoca aumento da taxa de captação de glicose, principalmente no músculo esquelético e tecido adiposo (POSTIC e GIRARD, 2008). No entanto, em condições em que os níveis séricos de glicose se encontram frequentemente aumentados, como é o caso da obesidade, ocorre uma hipersecreção de insulina que pode acarretar em RI, hiperinsulinemia e aumento da lipólise no tecido adiposo (KOPELMAN et al, 2000). Com isso, a elevação nos níveis de AGL circulantes promove deposição desses componentes em outros tecidos, tais como fígado e músculo esquelético (Figura 1) (GUILHERME et al., 2008).

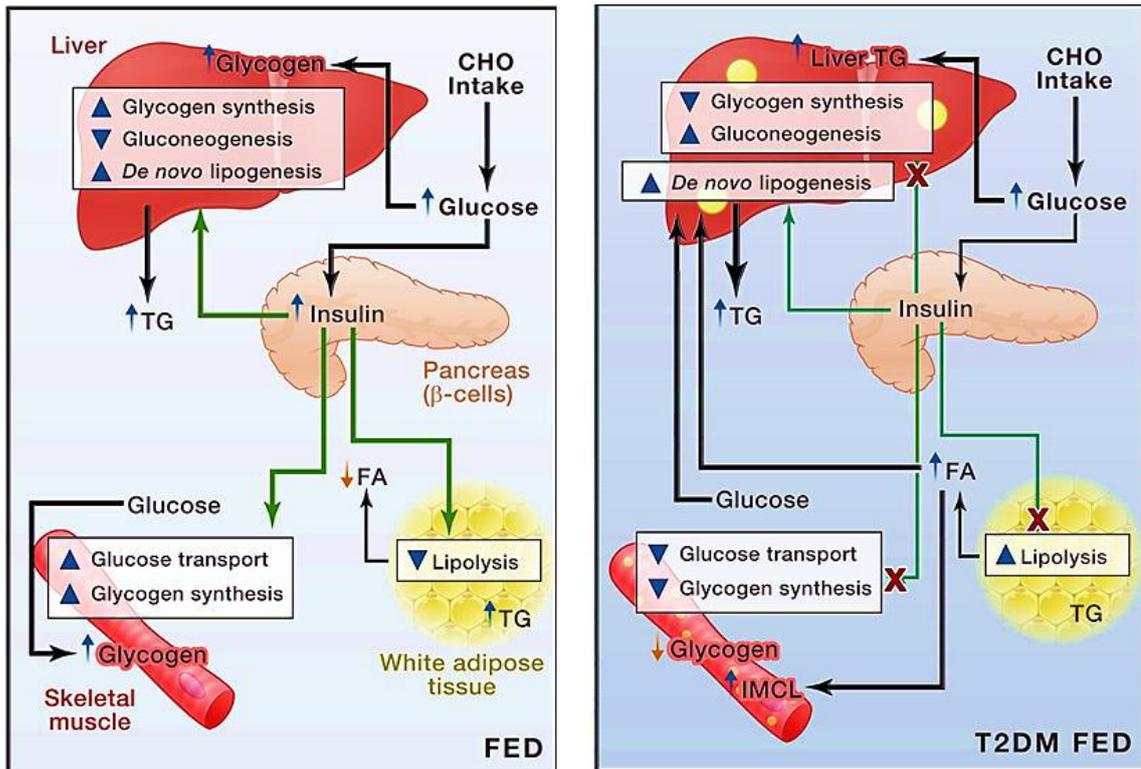


Figura 1. Obesidade e desenvolvimento de RI. Em condições pós prandiais, a ingestão de carboidratos leva ao aumento dos níveis séricos de glicose e promove a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. No músculo esquelético, a insulina estimula o aumento o transporte de glicose e a síntese de glicogênio. No fígado, ela promove a síntese de glicogênio e a lipogênese de novo, além de inibir a gliconeogênese. No tecido adiposo, a insulina estimula a lipogênese mediante supressão da lipólise. **Fonte:** Samuel e Shulman, 2012.

No fígado, a deposição de AGL pode acontecer mediante absorção plasmática ou pela captação de quilomícrons derivados do intestino. Em seguida, após reesterificação, os TAG são armazenados como gotículas lipídicas dentro dos hepatócitos ou secretadas no sangue como VLDL. Paralelamente, em virtude da hiperglicemia e hiperinsulinemia, o fígado estimula a síntese *de novo* de lipídeos e a β -oxidação, contribuindo para o desenvolvimento de esteatose hepática. (POSTIC e GIRARD, 2008).

No músculo esquelético, durante o estado pós-absortivo, a capacidade de captação de glicose fica bastante reduzida em virtude das baixas concentrações de insulina plasmática, o que contribui para que, em condições de jejum, os AGL, sejam a principal fonte energética utilizada. No estado pós-prandial, o aumento da

secreção de insulina pelas células β pancreáticas, diminui as concentrações plasmáticas de AGL, em virtude da supressão da lipólise no tecido adiposo, e estimula a captação de glicose no músculo esquelético via GLU-4 (SAMUEL et al, 2010). Quando isso acontece, a glicose sofre fosforilação pela hexoquinase e, a glicose fosforilada é convertida e armazenada como glicogênio ou entra na via oxidativa. No entanto, em condições de obesidade, onde as concentrações plasmáticas de AGL se encontram cronicamente elevadas, ocorre deposição desses componentes nos miócitos, o que leva à lipotoxicidade e instauração da RI no músculo (figura 2) (ABDUL-GHANI e DEFRONZO, 2009; NAGLE et al, 2009;).

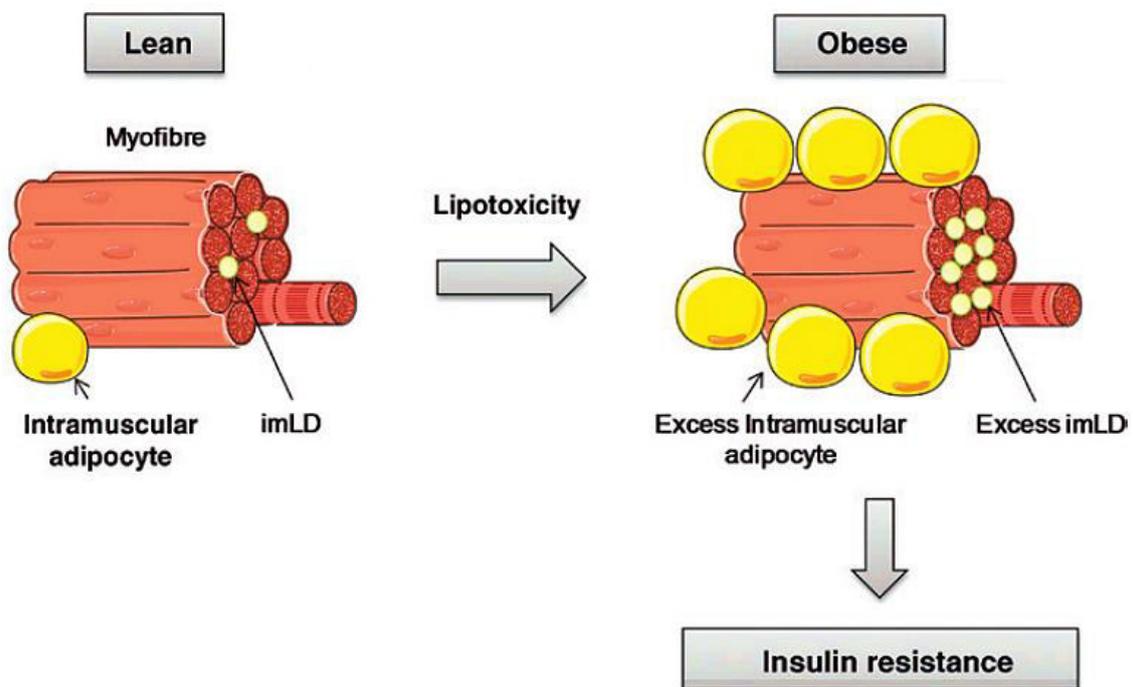


Figura 2. Deposição de lipídeos no músculo esquelético. Em condições fisiológicas, o músculo esquelético apresenta uma quantidade fisiológica de lipídios armazenados em adipócitos intramiocelulares localizados entre as fibras musculares e em gotículas lipídicas intramiocelulares (imLD). No entanto, em condições de obesidade há um acúmulo excessivo no músculo esquelético, levando à lipotoxicidade e resistência à insulina. **Fonte:** Adaptado de Abdul-Ghani e Defronzo, 2009.

A literatura tem tentado estabelecer uma relação entre as concentrações séricas de AGL e a inibição da sinalização insulínica no músculo esquelético (BELFORT et al, 2005). Estudos de biópsia muscular demonstraram aumento do conteúdo de TAG no tecido muscular esquelético de indivíduos obesos em

comparação com indivíduos magros e uma relação inversamente proporcional entre a sensibilidade à insulina muscular e o conteúdo de lipídeos intramiocelulares (PAN et al, 1997; SCHRAUWEN , 2007). Por outro lado, em indivíduos saudáveis, o aumento da concentração de AGL, tanto em condições agudas quanto crônicas, é capaz de prejudicar a sinalização insulínica e pode levar à RI no músculo (DEFRONZO et al, 1978; GRIFFIN et al, 1999).

2.3 Etiologia da Obesidade

Existem diversas condições que podem contribuir para obesidade, uma vez que, por se tratar de uma doença multifatorial, está sujeita a influência de diversas condições e pode levar a impactos tanto na composição corporal quanto no metabolismo lipídico e glicêmico (WYATT et al., 20016). Influências genéticas, como variações alélicas no gene do receptor da leptina e em receptores de melanocortinas tipos 4 e 3, por exemplo, parecem aumentar a susceptibilidade de desenvolvimento do fenótipo obesogênico independentemente dos hábitos de vida (MUST et al, 1999).

Fatores culturais e ambientais também são responsáveis pela modulação da composição corporal dos indivíduos. Em países mais desenvolvidos, há uma maior prevalência de sobrepeso e obesidade, principalmente, na parcela populacional com menor escolaridade e baixa renda. Essa condição está muito relacionada com o padrão alimentar de populações menos favorecidas economicamente, marcado pelo consumo de alimentos ricos em carboidratos simples e gorduras e pela menor incidência de prática de atividade física. (POTI et al, 2017). Nesse contexto, o exercício físico e um adequado padrão nutricional são fatores cruciais que podem influenciar diretamente no equilíbrio entre ingestão e gasto energético e representam as condutas mais eficazes para o controle e prevenção da obesidade e do sobrepeso (MUST et al, 1999; SHALITIN et al., 2016).

As mudanças no padrão alimentar, iniciadas com a revolução industrial, também representam grande importância no aumento da incidência de obesidade na população mundial. A diminuição da variabilidade alimentar e o aumento do consumo de alimentos processados, como bebidas e sobremesas açucaradas,

comumente encontrados nas redes de *fast food* são condições importantes para o desenvolvimento de obesidade e sobrepeso (GROSS et al., 2004).

Evidências, tanto em humanos quanto em animais, demonstram que o aumento dos níveis de glicose sanguínea mediante o consumo de dietas ricas em carboidratos, levam a prejuízos no metabolismo lipídico (KANAREK e ORTHEN-GAMBILL, 1982; ROSADO et al., 2001). Já foi bem estabelecido pela comunidade científica que dietas não saudáveis, como as ricas em sacarose, tem um papel importante na instauração dessa condição (POTI et al, 2017).

2.3.1 Obesidade e dieta rica em sacarose

Ao longo dos anos, tem sido possível observar grandes mudanças nos hábitos alimentares da população mundial. O aumento do consumo de carboidratos e alimentos processados é um fator determinante para entender os distúrbios metabólicos observados atualmente: em uma dieta de 2000 calorias diárias, cerca de 800 são provenientes de açúcares (Quadro 1) (KOPELMAN et al, 2000; DINICOLANTONIO, et al, 2016).

Como a dieta rica em açúcares promove obesidade através da depleção de energia/nutrientes

- ▶ Desloca alimentos nutricionalmente superiores
- ▶ Diminui o apetite por alimentos mais nutritivos
- ▶ Degrada os nutrientes advindos de outros alimentos
- ▶ Fornece nutrição zero
- ▶ O consumo de açúcares em excesso causa resistência insulínica. Isso resulta em diminuição do uso de glicose para energia, e prejudica a oxidação de ácidos graxos. Exigências energéticas também aumentam devido a níveis elevados de insulina.
- ▶ Diminui a absorção de nutrientes devido a irritação / dano intestinal
- ▶ Aumenta a excreção de nutrientes causada pela má absorção de frutose, levando à diarreia
- ▶ Danifica as mitocôndrias
- ▶ Produz desejos anormais de consumo de açúcares, levando a um ciclo vicioso de consumo contínuo e depleção adicional de nutrientes

Quadro 1. Efeito dos açúcares de adição no metabolismo. Fonte: Adaptado de Dinicolantonio, et al, 2016.

A sacarose, presente na maioria das bebidas e sobremesas industrializadas, é um dissacarídeo originado a partir da ligação de duas moléculas: uma de glicose e

uma de frutose. Está presente em diversos alimentos processados e o consumo à longo prazo é, comprovadamente, causador de hipertrigliceridemia, RI e outras perturbações metabólicas (ROSINI et al, 2012; TAPPY et al, 2018).

A sacarose além de aumentar as necessidades nutricionais, contribui para a degradação das reservas de nutrientes provenientes de outros alimentos, diminuindo a sensação de saciedade. Além disso, provoca alterações na microbiota gastrointestinal que podem levar à danos intestinais que influenciam a permeabilidade intestinal, promovendo aumento da absorção de endotoxinas através de transporte facilitado por quilomícrons e estimulando o desenvolvimento de inflamação e RI (VERDAM et al, 2013; DINICOLANTONIO, et al, 2016).

A digestão da sacarose se inicia nos enterócitos por ação da enzima sacarase, que cliva o açúcar em glicose e frutose, que serão levadas até o fígado pela circulação sanguínea. A elevação dos níveis séricos de glicose, ativa a via da glicogênese que armazena este monossacarídeo na forma de glicogênio e aumenta a síntese e secreção de insulina, que por sua vez estimula a lipogênese no tecido adiposo e promove a síntese de ácidos graxos. A cascata de sinalização insulínica é regulada pela proteína quinase B (Akt), que permite que a insulina regule a homeostade da glicose sistêmica ao promover o transporte de glicose para dentro de adipócitos e músculos via GLUT4. Além disso, ela leva a inibição da gliconeogênese hepática e estimula a lipogênese no fígado (TIETCHENELL et al., 2016).

O aumento na produção de AGL pode levar ao acúmulo de TAG no fígado que, em condições sustentadas, pode agravar o quadro de RI (WONG et al., 2016). Por sua vez, a frutose ingressa na via glicolítica produzindo piruvato, glicerol e acil-glicerol sem sofrer ação da fostofrutocinase e influencia negativamente na ação da insulina (THRESHER et al., 2000; BASCIANO et al., 2005). Essa condição, provavelmente, está relacionada com o aumento da produção de ácido úrico, lipotoxicidade e pela instauração do quadro de ERE (TAPPY e Le, 2010).

Trabalhos conduzidos em humanos e animais alimentados com dietas ricas em sacarose, mesmo com variação de tempo e vias de administração, demonstram que a sacarose pode levar ao desenvolvimento de RI, aumento de ácidos graxos livres e hipertrigliceridemia (KANAREK e ORTHEN-GAMBILL, 1982; KANAZAWA et

al., 2003; BASCIANO et al., 2005; DE MOURA et al., 2009; BOTEZELLI et al., 2012; MATIAS, et al. 2018). Trabalhos realizados pelo nosso grupo de pesquisa já demonstraram que ratos recém desmamados (21 dias de vida) expostos a dieta enriquecida com 25% de sacarose até os 90 dias de idade, desenvolveram um quadro de SM, marcado por obesidade central, hiperglicemia e hipertrigliceridemia, além de apresentarem alterações comportamentais e prejuízos motores associados à condição de ERE em nível hipocampal (PINTO et al., 2016). Em camundongos, a mesma dieta foi capaz de induzir perturbações da síntese *de novo* de lipídeos e favorecer o ERE em hepatócitos, levando ao desenvolvimento de esteatose (FLISTER et al., 2018).

2.4 Papel do ERE no músculo esquelético

2.4.1 Caracterização do músculo esquelético

O músculo esquelético é um tecido altamente dinâmico que representa aproximadamente 40% do peso corporal total e desempenha diversas funções, como manutenção postural, respiração, locomoção, além de ser um reservatório de aminoácidos que pode apoiar a síntese de proteínas ou a produção de energia em tecidos durante a fome ou deficiências extremas de energia (BOFF et al, 2018).

Anatomicamente, o tecido muscular esquelético pode ser caracterizado como uma estrutura constituída por fibras musculares revestidas por uma camada de tecido conjuntivo fibroso, também conhecido como endomísio, que se encontram agrupadas em feixes de até 150 fibras. Cada feixe de fibras constitui um fascículo, o qual é recoberto pelo epimísio que, conjuntamente, forma o tecido muscular. Em nível microscópico, é importante destacar três estruturas principais: o sarcolema, que representa a membrana plasmática da célula muscular; as células satélites, responsáveis pela regeneração do músculo; e o sarcoplasma, que representa o citoplasma muscular e é onde se localiza o retículo sarcoplasmático, responsável pela armazenamento de Ca^{+} e pela síntese proteica no tecido muscular (FLÜCK et al, 2003).

Embora apresentem aspectos morfológicos e celulares muito semelhantes, as fibras musculares apresentam respostas fisiológicas e bioquímicas muito distintas entre si, que variam de acordo com suas características metabólicas. Dessa

maneira, as fibras musculares podem ser classificadas por sete parâmetros distintos: coloração, bioquímica, histoquímica, fisiologia, metabolismo, limiar de fadiga e imunohistoquímica (MINAMOTO et al, 2004) (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação das fibras musculares

Métodos de Classificação	Terminologia de classificação das fibras musculares	
Coloração	Vermelha	Branca
Bioquímica	Oxidativas	Mistas/Glicolíticas
Histoquímica	Tipo I	Tipo II
Fisiologia	Contração lenta	Contração rápida
Metabolismo	Oxidativo	Glicolítico
Limiar de Fadiga	Alta resistência	Baixa resistência
Imunohistoquímica	MHCI	MHCII

Fonte: Adaptado de MINAMOTO et al, 2004. MHCI – cadeia pesada da miosina tipo I e MHCII – cadeia pesada da miosina tipo II.

Inicialmente, as fibras foram classificadas de acordo com sua quantidade de mioglobina e capacidade vascular, sendo caracterizadas como brancas ou vermelhas. Posteriormente, a partir da análise da reação da fibra com a enzima succinato desidrogenase, elas foram classificadas como oxidativas ou glicolíticas, observando também o limiar de fadiga de cada uma delas. Mediante a utilização de métodos histoquímicos, foi possível classificá-las como tipos I ou II, com seus diversos subtipos, e a partir de métodos bioquímicos, investigou-se a distribuição das enzimas oxidativas ou glicolíticas nas fibras dos tipos I e II, que foram então classificadas em: FG (fibras de contração rápida, com metabolismo glicolítico); FOG (fibras de contração mista, com metabolismo glicolítico e oxidativo) e SO (fibras de contração lenta, com metabolismo oxidativo). Finalmente, também podem ser classificadas como de contração rápida ou lenta, mediante a análise das isoformas da cadeia pesada da miosina (MHC), que determinam a velocidade da reação das pontes cruzadas da miosina com os filamentos de actina e, conseqüentemente, a velocidade de contração muscular (FLÜCK et al, 2003; MINAMOTO et al, 2004).

De maneira geral, podemos classificar as fibras musculares como fibras oxidativas ou glicolíticas. As fibras oxidativas, como é o caso do músculo sóleo, apresentam um maior número de mitocôndrias, geram energia mediante a utilização do metabolismo aeróbio, possuem maior vascularização e níveis altos de mioglobina. Além disso, por apresentarem metabolismo oxidativo, possuem maior quantidade da isoforma MHC-I, são mais resistentes à fadiga, e apresentam menor velocidade de encurtamento da fibra muscular. Esse tipo de fibra também é caracterizada por receber uma maior vascularização e por conter níveis altos de enzimas oxidativas, como a citrato sintetase, além de apresentar capacidade reduzida de aumento de força e baixa velocidade de contração, motivo pelo qual também são conhecidas como de fibras de contração lenta (BOFF et al, 2018).

Já nos músculos marcados pela presença de fibras glicolíticas, como é o caso do músculo EDL, o padrão metabólico é bastante diferente. São fibras caracterizadas pela utilização do metabolismo anaeróbio e por possuírem número reduzido de mitocôndrias, além de apresentarem maior quantidade da isoforma MHC-IIb, o que as tornam menos resistentes à fadiga, visto que a velocidade de encurtamento da fibra muscular é maior, fazendo com que a contração e relaxamento ocorram rapidamente. Apresentam baixa capilarização e há o predomínio de enzimas glicolíticas como a lactato desidrogenase (MINAMOTO, et al, 2005).

Diversas condições podem modular as respostas celulares no músculo esquelético, e.g. fatores neuronais, dieta, idade, sexo e o nível de atividade física. As adaptações musculares mediadas pelo exercício se encontram diretamente associadas com o metabolismo de cada fibra muscular e desencadeiam uma série de mudanças, como o aumento do número de mitocôndrias e capilares, bem como alterações na síntese proteica e mudança no metabolismo da fibra. Assim, embora os músculos apresentem uma constituição mista, o tipo de fibra muscular predominante vai depender dos estímulos aos quais são expostos (GORSKI et al, 1992).

No treinamento aeróbio, por exemplo, onde o trabalho muscular é executado por um longo período de tempo sem apresentar consideráveis sinais de fadiga, há maior recrutamento de fibras do tipo I e prevalência do metabolismo oxidativo

(GRÜNEWALD E WÖLLZENMÜLLER, 1984) Por outro lado, no treinamento resistido, onde o exercício é realizado com a utilização de cargas, de maneira repetitiva e com curtos intervalos de descanso entre cada série, há maior recrutamento de fibras do tipo II, ou glicolíticas (DE SOUZA, et al. 2008). Esta modalidade de exercício tem demonstrado influenciar de maneira positiva a composição corporal, a manutenção de massa magra, o metabolismo lipídico, diminuição de riscos cardiovasculares e no músculo, promove adaptações teciduais como aumento de síntese proteica e biogênese mitocondrial (STARON et al, 2000; OKADA et al, 2004; LEBRASSEUR et al, 2010; GRANS et al, 2014).

2.4.2 ERE: respostas pró-adaptativas e pró-apoptóticas no músculo esquelético

O músculo esquelético de pacientes obesos ou diabéticos, como anteriormente mencionado, apresenta diminuição da sensibilidade à insulina, diminuição do conteúdo mitocondrial e da oxidação de AGL, causando acúmulo de TAG (KELLEY et al ,1999). Em conjunto, estes fatores promovem perturbações na homeostase do retículo sarcoplasmático, prejudicando o armazenamento de íons cálcio, bem como a síntese e enovelamento proteico no músculo esquelético, acarretando em um acúmulo de proteínas mal enoveladas e afuncionais no lúmen do retículo, condição esta, definida como ERE (ÖZCAN et al, 2004).

Com o objetivo de controlar esta perturbação e restaurar as funções celulares, a célula, seja muscular ou de outros tipos, desencadeia uma série de eventos adaptativos, conhecidos como resposta à proteínas mal enoveladas (UPR), que se inicia a partir da ativação de três proteínas sensoras: *Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase* (PERK), fator de transcrição ativador 6 (ATF6) e proteína cinase dependente de inositol 1 (IRE1 α) (OYADOMARI et al, 2004). Em condições normais, essas proteínas encontram-se ligadas à proteína regulada pela glicose de 78 KDa (GRP78) ou BiP, que, em situações de estresse, se dissocia das sensoras, para promover o correto enovelamento proteico, e ativa vias de sinalização da PERK, ATF6 e IRE1 α . As respostas provenientes dessa ativação podem ser pró-adaptativas ou pró-apoptóticas, dependendo da duração e da

intensidade do estresse ao qual a célula foi submetida (Figura 3) (WU et al., 2011; MEMME et al., 2016).

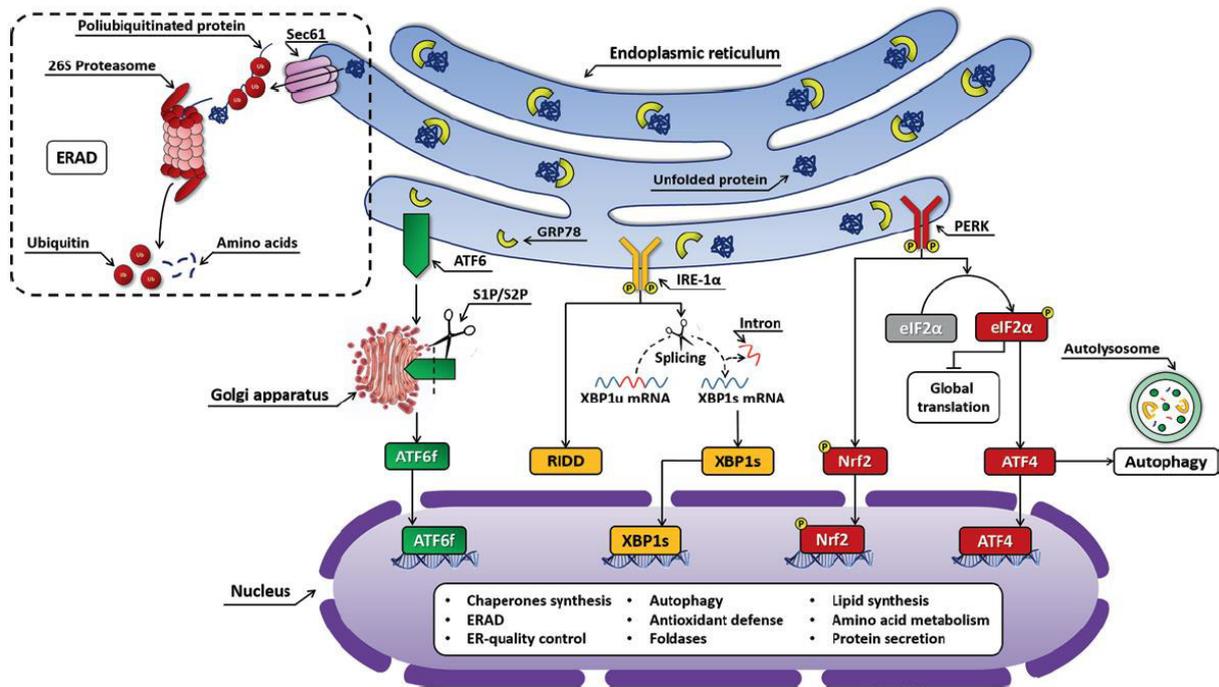


Figura 3. Sinalização da UPR. O comprometimento do dobramento de proteínas no lúmen do retículo endoplasmático promove o acúmulo de proteínas mal enoveladas, uma condição designada como ERE. Para restabelecer a homeostase do retículo endoplasmático, uma cascata de processos adaptativos é simultaneamente ativada. A primeira linha de defesa é o chaperonamento de proteínas aberrantes pela GRP78 e encaminhamento para a degradação associada ao ERE (ERAD), um mecanismo pelo qual as proteínas desdobradas são translocadas para o citosol (canal Sec61), poli-ubiquitinadas e lisadas pelos proteossomas 26S. Em paralelo, a resposta a proteínas mal enoveladas é disparada para o lúmen do ER com a ativação de três proteínas sensoras: IRE1 α , PERK e ATF6. Após a liberação do GRP78, o ATF6 é traficado para o complexo de Golgi e clivado pelas proteases site-1 e site-2 (S1P e S2P, respectivamente), para liberar um fragmento (ATF6f) que entra no núcleo para induzir a expressão de genes alvo. Da mesma forma, o IRE-1 sofre dimerização e autofosforilação, desencadeando sua atividade RNase, que processa o splicing de mRNA e codifica a proteína de ligação XBP1 para produzir um fator de transcrição ativo, o XBP1s, que migra para o núcleo. Além disso, o IRE-1 também degrada mRNAs aberrantes através da atividade da IRE1 α regulada (RIDD). Por fim, após ativação, a PERK fosforila o eIF2 α , que atenua a tradução global da proteína e codifica o fator de transcrição ATF4. Independente do eIF2 α , a PERK também pode fosforilar o fator nuclear 2 relacionado ao fator eritróide 2 (NRF2). Juntos, os fatores de transcrição ATF6f, XBP1s,

NRF2 e ATF4 aumentam a expressão de genes adaptativos que codificam chaperonas, componentes ERAD, melhoram o controle de qualidade de enovelamento proteico, autofagia, defesa antioxidante, síntese lipídica, metabolismo de aminoácidos e secreção de proteínas garantindo a homeostase celular. **Fonte:** Pinto et al, 2019.

Durante a UPR, a PERK ativada vai promover a fosforilação do fator de iniciação da tradução eucariótica 2 α (eIF2 α), aumentar a tradução do fator de transcrição ativadora 4 (ATF4) ou promover a expressão de genes relacionados com o estresse, como proteína homóloga C/EBP (CHOP). A proteína IRE1 α ativada estimula o *splicing* da XBP1 (*X-box binding protein*), gerando o fator de transcrição XBP1 *spliced* (XBP1s) ou promover a ativação das vias JNK e NF κ B. O ATF6 após clivagem no aparelho de Golgi é levado para o núcleo onde juntamente com XBP1s irá estimular a expressão gênica de proteínas que auxiliem na redução do estresse (Figura 3) (AFROZE et al., 2017).

Evidências demonstram o envolvimento do ERE na modulação do funcionamento de células musculares, promovendo efeitos benéficos ou deletérios dependendo da condição subjacente (Figura 4) (AFROZE et al., 2017). Por exemplo, o ERE em curto período de tempo e/ou baixa intensidade atua na manutenção das células satélites no músculo, favorecendo a miogênese (WU et al., 2011). Enquanto que a manutenção do ERE por longos períodos e/ou alta intensidade regula negativamente a síntese proteica, diminui a sensibilidade do tecido à insulina, promove inflamação e morte celular, além de outros distúrbios metabólicos e doenças degenerativas musculares (PEREIRA, et al. 2016). Embora existam vários estudos sugerindo que as vias de stress e UPR são perturbadas em condições de atrofia e hipertrofia, mais estudos são necessários para compreender como essas vias são reguladas.

Corroborando as informações acima mencionadas, a modulação da UPR pode melhorar a sensibilidade à insulina e captação de glicose no músculo esquelético mediadas, especialmente, pelo aumento da expressão do coativador 1 α do receptor γ ativado por proliferador de peroxissomo (PGC1 α), que parece regular positivamente o ganho de massa magra e a capacidade de recuperação do músculo (WU et al., 2011). De maneira semelhante, evidências na literatura apontam que o braço da PERK tem função importante na manutenção da massa muscular e na

recuperação das fibras em condições de injúria, mediante a estimulação das células satélite (XIONG et al, 2017). Além disso, a expressão de ATF6 é essencial para estimular a apoptose seletiva durante o desenvolvimento muscular (NAHANISHI et al, 2005). Por outro lado, o ERE em alto grau, observado em ratos com obesidade induzida por dieta rica em gordura por um período de 6 semanas, promoveu aumento da expressão Gênica de GRP78, IRE1 α e PERK no músculo sóleo e ATF4 e CHOP no tibial anterior, evidenciando que a obesidade é capaz de ativar a UPR no músculo esquelético (DELDICQUE et al., 2010).

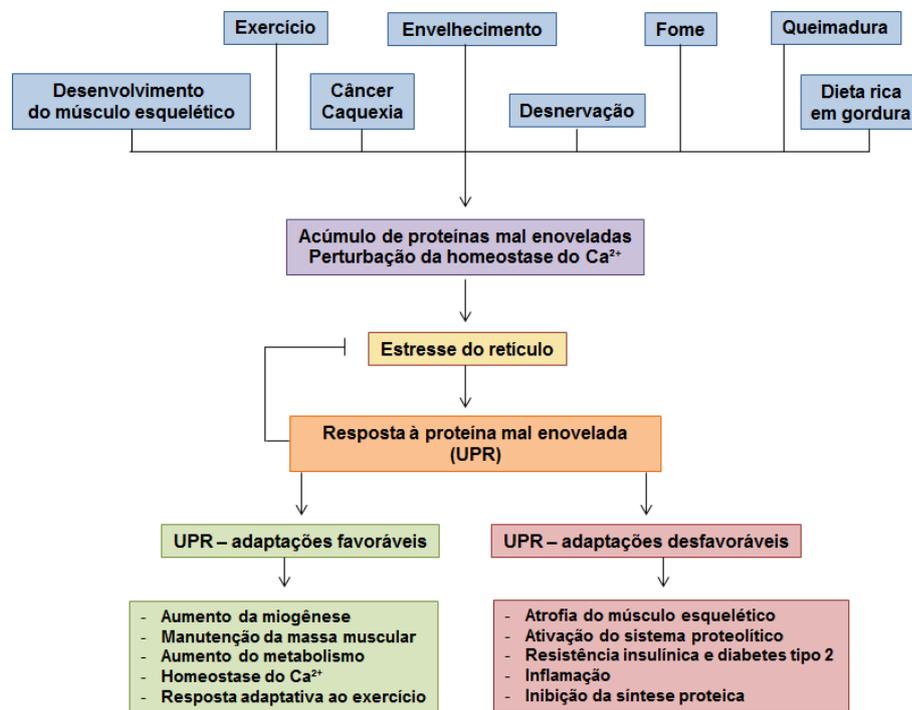


Figura 4: ERE e remodelamento muscular. A ativação da UPR no músculo esquelético pode ser mediada por condições fisiológicas ou por estados de doença. Dessa maneira, os desfechos dessa ativação podem ser pró-adaptativos ou pró-apoptóticos, dependendo da intensidade e duração do estímulo. As respostas adaptativas estão associadas com a miogênese, melhora do quadro metabólico e manutenção da massa muscular esquelética durante o exercício e outras perturbações. Por outro lado, em condições crônicas, o ERE pode levar à perda de massa óssea, diminuição da síntese protéica e exacerbação do quadro de RI. **Fonte:** Adaptado de Afroze et al., 2017.

A literatura sugere que a modulação das vias da UPR pode ter importância terapêutica para o músculo esquelético em diversas condições e estados de doença.

Entretanto, antes de usar moduladores farmacológicos do ERE, abordagens mais específicas usando terapias moleculares e genéticas são necessárias para desvendar os mecanismos pelos quais os componentes das vias da UPR alteraram a homeostase do músculo esquelético (DELDICQUE, 2011). Dessa maneira, existem diversas condições estressoras que podem estimular a resposta à proteína mal enovelada no músculo esquelético, desde perturbações metabólicas, como a obesidade, RI e hipertrigliceridemia; até estressores fisiológicos como hipóxia, desequilíbrios na homeostase do cálcio e exercício físico (MANDL, et al. 2009).

De maneira geral, a prática de exercícios físicos prolongados e de caráter exaustivo está associada a uma maior atividade da cadeia respiratória mitocondrial e geração de espécies reativas de oxigênio (ERO's). O aumento da produção de ERO's pode acarretar em uma perturbação do equilíbrio entre fatores oxidantes e antioxidantes resultando em uma condição pró-oxidativa denominada estresse oxidativo, que em longo prazo e com estímulos intensos, pode levar a efeitos deletérios em diversas estruturas celulares, além de exacerbar o estado de ERE no músculo (HOPPS et al., 2010; DELDICQUE, 2011; SILVEIRA et al, 2011).

De forma isolada, é descrito que o aumento de síntese proteica está relacionado a uma sobrecarga da maquinaria do controle de qualidade do enovelamento de proteínas, podendo levar ao ERE (Zhang et. al., 2006) e a literatura ainda é bastante escassa no diz que respeito à influência do treinamento resistido sobre o controle de qualidade da síntese proteica promovida por essa organela, e especialmente, o impacto do ERE sobre as vias de sinalização envolvidas nos mecanismos adaptativos promovidos pelo treinamento (BOHNERT et al, 2018).

Já é possível estabelecer uma relação entre a intensidade do treino e as respostas celulares, pois treinos de alta intensidade tendem a exacerbar o quadro inflamatório e o ERE, levando a uma resposta pró-apoptótica. Entretanto, protocolos de intensidade moderada parecem responder mais favoravelmente, levando à respostas pró-adaptativas (PEREIRA et al, 2016).

Em camundongos machos destreinados, submetidos a uma sessão de treinamento aeróbio em esteira, foi possível observar uma ativação significativa da UPR imediatamente após a realização do treino. Porém, quando comparados com

roedores previamente treinados por 4 semanas, a ativação da UPR se dá de uma maneira diferente. Nos camundongos não treinados é possível observar a elevação de ATF4 e um aumento de CHOP quando comparado com os animais previamente treinados. O que nos faz sugerir que o treinamento moderado pode levar a adaptações capazes de proteger o músculo esquelético em condições de estresse (WU et al., 2011).

Estudos realizados com ratos submetidos à protocolos em esteira de alta intensidade mostram o aumento nos níveis de BiP, PERK e IRE1 α no músculo sóleo mesmo após 14 dias de recuperação, o que nos leva a acreditar que protocolos de exercício de alta intensidade não promovem adaptações favoráveis no músculo esquelético em condições de ERE. Diferente dos protocolos de intensidade moderada que tem um efeito protetor para condições de estresse (PEREIRA, et al. 2016).

Entretanto, os estudos que associem treinamento resistido e suas implicações no ERE no músculo esquelético ainda são escassos. Dessa maneira, pouco se conhece a respeito dos mecanismos moleculares pelos quais o treinamento resistido atua sobre o ERE no músculo. No presente estudo, hipotetizamos que o treinamento resistido é capaz de regular negativamente os marcadores da via da UPR em ratos com obesidade induzida por dieta rica em sacarose. Sendo assim, esperamos esclarecer a influência do treinamento de força no quadro de ERE no tecido muscular esquelético de ratos obesos, através da avaliação da expressão de marcadores moleculares envolvidos no processo de UPR.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a influência do treinamento resistido sobre o quadro de ERE endoplasmático no músculo esquelético de ratos Wistar com obesidade induzida por dieta rica em sacarose.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever as alterações da composição corporal e perfil bioquímico sérico de ratos expostos a dieta rica em sacarose após a realização do treinamento resistido.
- Avaliar o impacto do treinamento resistido sobre a expressão de marcadores da UPR no tecido muscular esquelético de ratos obesos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Dieta rica em sacarose

Neste estudo foram utilizados dois tipos de rações, a ração padrão para roedores (Nuvilab[®], Nuvital) e a ração rica em sacarose manufaturada a partir da adição de macronutrientes à ração padrão pulverizada (Tabela 2). A mistura pastosa foi então moldada para formar *pellets* semelhantes à ração padrão e dessecada em estufa (38 °C por 3 dias). A ração produzida foi armazenada em geladeira por no máximo 10 dias. As dietas foram planejadas para terem densidades energéticas semelhantes e suas composições centesimais se encontram descritas abaixo (Tabela 3) (Sousa et al., 2018).

Tabela 2: Quantidade relativa de componentes da dieta rica em sacarose

Composição	Quantidade
Ração triturada (Nuvital [®])	40%
Leite condensado Moça [®] (Nestle)	40%
Açúcar	18,5%
Água filtrada	Qsp

Tabela 3. Composições centesimais das dietas padrão e rica em sacarose

Composição centesimal	Dieta Padrão	Dieta rica em sacarose
Carboidratos	55,4%	65%
Sacarose	10%	25%
Proteínas	21%	12,3%
Lipídeos	5,2%	4,3%
Valor energético	~ 350 Kcal/100g	~ 350 Kcal/100g

4.2 Animais e grupos experimentais

Foram utilizados 28 ratos machos da espécie *Rattus norvegicus* var. Wistar acompanhados a partir de seu desmame (21 dias de vida), oriundos do Biotério Central da UFMA e mantidos no Biotério Setorial da Pós-graduação da UFMA, em gaiolas de polietileno forradas com xilana (no máximo 4 animais por gaiola) com enriquecimento ambiental, à temperatura 22 ± 2 °C, ciclo claro/escuro de 12 horas e acesso livre a água e ração. Todos os protocolos experimentais que envolvam a manipulação de animais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA/UFMA no parecer 23115.018725/2017-19 (em anexo).

Inicialmente os animais foram randomizados em dois grupos experimentais: grupo controle, (CTR - que recebeu ração padrão Nuvilab[®], n=14) e grupo dieta rica em sacarose, (DRS - que recebeu ração rica em sacarose, n=14). Ambos grupos foram acompanhados pelo período de 16 semanas. A partir deste período, os animais foram subdivididos em quatro novos grupos: grupo CTR (animais que continuaram recebendo apenas ração padrão, n=7), grupo CTRT (que receberam ração padrão e treinamento resistido, n=7), grupo DRS (continuaram recebendo apenas dieta rica em sacarose, n=7), e grupo DRST (recebendo dieta rica em sacarose e treinamento resistido, n=7). Estes novos grupos formados foram acompanhados por mais 5 semanas. O fluxograma do desenho experimental se encontra descrito abaixo (Figura 5).

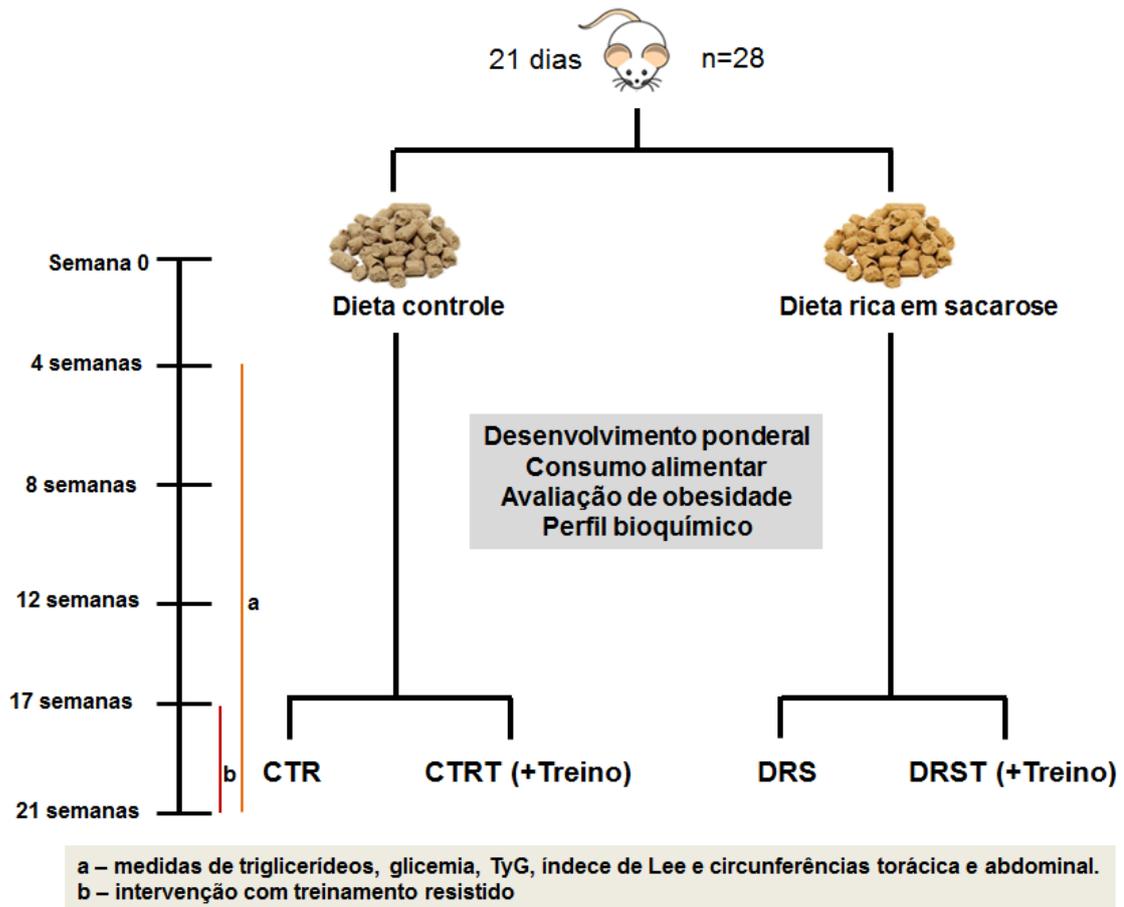


Figura 5. Desenho experimental. Fonte: Autora.

4.3 Abordagem experimental

Durante todo o período de acompanhamento, os animais foram pesados três vezes por semana para avaliação do progresso ponderal e consumo alimentar; mensalmente tiveram seus comprimentos naso-anais aferidos para o cálculo do índice de Lee e determinação do desenvolvimento de obesidade; e mensalmente, foram coletadas alíquotas de sangue periférico por seção da cauda para avaliação da glicemia de jejum e do perfil lipídico. A partir destas dosagens foi determinada o grau de RI (índice TyG).

Após 16 semanas de acompanhamento, os animais foram redistribuídos nos novos grupos experimentais descritos anteriormente e submetidos aos protocolos de familiarização, determinação de carga máxima e sessões do treinamento resistido. 48 horas após a última sessão de treinamento, os animais foram submetidos a jejum por 8 horas, anestesiados (solução de cetamina/xilazina 40:10 mg/kg) e

laparotomizados para coleta de órgãos e sangue via artéria mesentérica. O sangue coletado foi utilizado para as determinações bioquímicas finais e foram coletados os coxins adiposos (retroperitoneal, periepididimal e mesentérico) e músculos esqueléticos (sóleo, gastrocnêmio e extensor longo dos dedos – EDL). Os tecidos foram lavados em solução salina, dessecados, pesados e expressos em g/100g de peso do animal. Por fim, alíquotas dos músculos sóleo e EDL foram acondicionadas em RNALater[®] para avaliação da expressão gênica, enquanto que o gastrocnêmio foi imerso em formaldeído tamponado 10% para análises histológicas futuras.

4.4 Avaliação da obesidade

O desenvolvimento de obesidade foi determinado pelo cálculo do índice de Lee dado pelo quociente da raiz cúbica do peso corporal (g), pelo comprimento naso-anal (cm) (Bernardis e Patterson, 1968).

4.5 Perfil bioquímico

Para a determinação da glicemia de jejum foram coletadas alíquotas de sangue periférico por seção da cauda dos animais após jejum de 8 horas e analisadas em glicosímetro Accu-chek Active[®] (Roche). Alíquotas do sangue coletado foram submetidas a processo de coagulação e centrifugação (3500 rpm, 10 min) para obtenção do soro, o qual foi utilizado para determinação das concentrações de parâmetros lipídicos (TAG e colesterol total) por métodos colorimétricos utilizando kits laboratoriais (LABTEST[®], Brasil). O soro também foi utilizado para dosagem para avaliação colorimétrica de marcadores de danos musculares (creatina quinase – CK e lactato desidrogenase – LDH), além de proteínas totais, albumina e ácido úrico (LABTEST[®], Brasil).

4.6 Resistência Insulínica

Para avaliação de RI periférica foi calculado o índice TyG dado pela equação $\text{Ln} [\text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times \text{TAG em jejum (mg/dL)} / 2]$. (Guerrero-Romero et al., 2010)

4.7 Treinamento resistido

4.7.1 Familiarização

Inicialmente, os animais foram adaptados ao protocolo de treinamento de força que exige que estes subam em uma escada vertical (1,1 x 0,18 m, degraus de 2cm, inclinação de 80°) (Figura 6). Foram realizadas 3 sessões de familiarização em dias consecutivos, onde os animais aprenderam a realizar a escalada. Quando necessário, um estímulo foi aplicado na cauda do animal para iniciar o movimento. No topo da escada, os ratos alcançam uma caixa de descanso, onde permaneceram por 2 minutos. Este procedimento foi repetido até os animais conseguirem, voluntariamente, realizar a escalada por três vezes consecutivas e sem nenhum estímulo (Hornberger Jr et al, 2004).

4.7.2 Teste de escada voluntária para determinação da carga máxima de carregamento

Após a familiarização, foi realizado um teste para determinação da carga de carregamento máxima de cada animal, que consistiu na execução de 4 a 9 escaladas com cargas progressivamente mais pesadas. A escalada inicial foi realizada com uma carga correspondente à 75% do peso corporal do animal. Para cada escalada bem-sucedida, foi adicionado 30g à carga anterior, até a ocorrência de falha em escalar. A maior carga carregada por toda a escada até a caixa de descanso foi considerada como a carga máxima de carregamento do rato para aquela sessão de treinamento (Hornberger Jr et al, 2004). Após um intervalo de 48h, foi realizado o re-teste de força máxima para confirmação da carga aferida na primeira medida; foi considerada como carga máxima a maior carga entre os dois testes.



Figura 6. Escada de treinamento. Escada vertical utilizada para realizar o protocolo de treinamento resistido em ratos. **Fonte:** Autora.

4.7.3 Sessões de treinamento

Os grupos experimentais foram submetidos a três sessões de treinamento por semana em dias alternados, com cargas correspondentes a 60% do teste de força máxima, pelo período de 30 dias (12 sessões) (Figura 7). Para cada sessão eram realizadas 5 escaladas consecutivas, com 2 minutos de intervalo entre cada uma delas (Hornberger Jr et al, 2004).

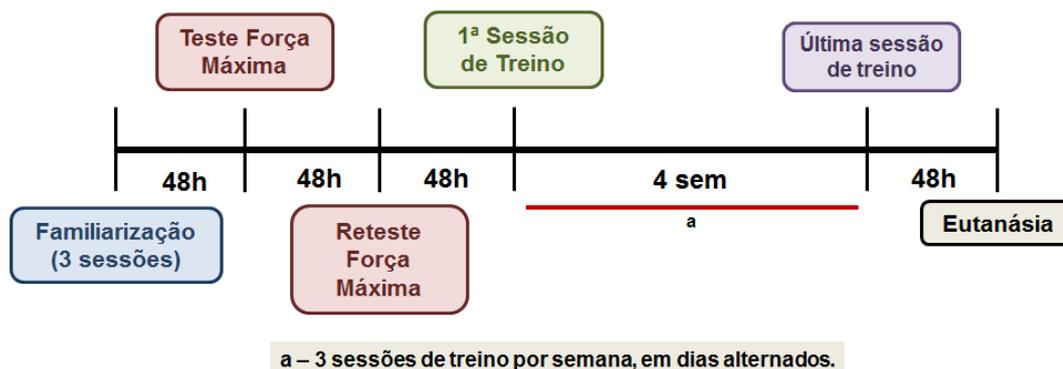


Figura 7. Protocolo de treinamento. Etapas do protocolo de treinamento resistido executado por ratos Wistar. **Fonte:** Autor.

4.8 Expressão gênica

Os músculos mantidos em RNAlater[®] (Invitrogen) tiveram seus RNA's extraídos com Trizol[®] (Invitrogen) e convertidos em cDNA's com SuperScript Reverse Transcriptase II[®] (Invitrogen) segundo os métodos descritos pelo fabricante. As reações de qPCR foram amplificadas na presença de Platinum[®] SYBR[®] Green qPCR SuperMix-UDG (Invitrogen). As reações ocorreram nos tempos respectivos de 2 minutos de holding stage à 50° C, seguidos de 2 minutos à 95° C. Em seguida foram realizados 35 ciclos à 95° C, com duração de 10 segundos por ciclo (cycling stage) e, finalmente, a incubação da curva de melting por 15 segundos à 95° C, seguido de 1 minuto à 60° C e, novamente 15 segundos à 95° C. Os primers foram desenhados utilizando o software Primer Express[®] (Applied Biosystems) e customizados pela Invitrogen, Brasil. Foram utilizados primers para avaliação dos genes precursores das proteínas de caracterização do ERE (IRE1 α , ATF6, PERK, GRP78, NFR2, PGC1 α e CHOP). A expressão gênica foi determinada pelo cálculo dos valores de $2^{-\Delta\Delta CT}$ tendo GAPDH como gene *housekeeping*.

4.9 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi conduzida no software GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc., USA). Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão das médias. Os dados iniciais, referentes as primeiras 16 semanas de acompanhamento, foram analisados por avaliações de normalidade (teste Kolmogorov-Smirnov) e posteriormente submetidos ao teste de t de Student (não

pareado e unicaudal). A partir da semana 17, foi realizada análise de variância – ANOVA (pós-teste Newman Keuls). As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O aumento do consumo de açúcares de adição é considerado um dos principais responsáveis pela epidemia de obesidade e SM no mundo (BRAY *et al.*, 2004; BRAY, 2010). Neste contexto, estudos têm demonstrado que a prática regular de atividade física pode ser eficaz na prevenção e tratamento não farmacológico destas condições clínicas (MALIK *et al.*, 2013). Em vista disto, buscamos avaliar se o treinamento resistido é capaz de atenuar os distúrbios metabólicos e muscular-esqueléticos observados em ratos com obesidade induzida por dieta rica em sacarose.

A exposição de ratos recém desmamados à dieta contendo 25% do teor calórico como sacarose resultou em aumento do peso corporal do grupo DRS, em comparação ao grupo CTR, a partir da 14^a semana de indução ($435,2 \pm 8,1$ vs. $407,6 \pm 9,4$ g; Figura 8A), embora o consumo energético do grupo DRS já tenha sido estatisticamente menor que aquele do grupo CRT desde a 4^a semana ($8,7 \pm 0,09$ vs. $10,1 \pm 0,27$ Kcal/100g/dia; Figura 8B). Na semana anterior ao início do treinamento resistido (16^a semana), o peso corporal médio do grupo DRS ($441,7 \pm 9,2$ g) era 7% maior que do grupo CTR ($412,4 \pm 9,3$ g) (Figura 8C). Ao final da 20^a semana de indução, esta diferença foi ampliada para 12% ($495,6 \pm 16,7$ vs. $440,2 \pm 11,8$ g; Figura 8D). No entanto, a submissão dos animais ao treinamento resistido preveniu o ganho de peso no grupo DRST ($436,6 \pm 5,1$ g), quando comparado ao grupo DRS ($495,6 \pm 16,7$ g) (Figura 8D).

Estudos anteriores têm demonstrado que animais submetidos à dieta rica em sacarose apresentam maior ganho de peso, embora com ampla variação do tempo necessário para início deste desfecho. Neste estudo, os animais DRS apresentaram maior peso corporal a partir da 14^a semana de exposição. No entanto, Sousa *et al.* (2018) e Flister *et al.* (2018) descreveram aumento do ganho de peso já a partir da 5^a semana de exposição à DRS, enquanto Pinto *et al.* (2016) e De Queiroz *et al.* (2014), não observaram diferença de peso corporal entre animais CTR e DRS mesmo após exposição de 9 ou 12 semanas, respectivamente.

Um dado curioso é que o consumo de sacarose em excesso parece estar associado a uma diminuição da ingestão calórica total, fato observado neste estudo

(Figura 8B) e em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa (PINTO et al., 2016; FLISTER et al., 2018; SOUSA et al., 2018). Estudos tem mostrado que tanto a glicose quanto a frutose induzem a expressão hipotalâmica de malonil-CoA (LANE; CHA, 2009). Com aumento dos níveis centrais de malonil-CoA, neurônios do núcleo arqueado são ativados e respondem com supressão da síntese de neuropeptídeos orexígenos (NPY e do AgRP) e aumento da síntese daqueles anorexígenos (α MSH e CART) (WOLFGANG et al., 2007).

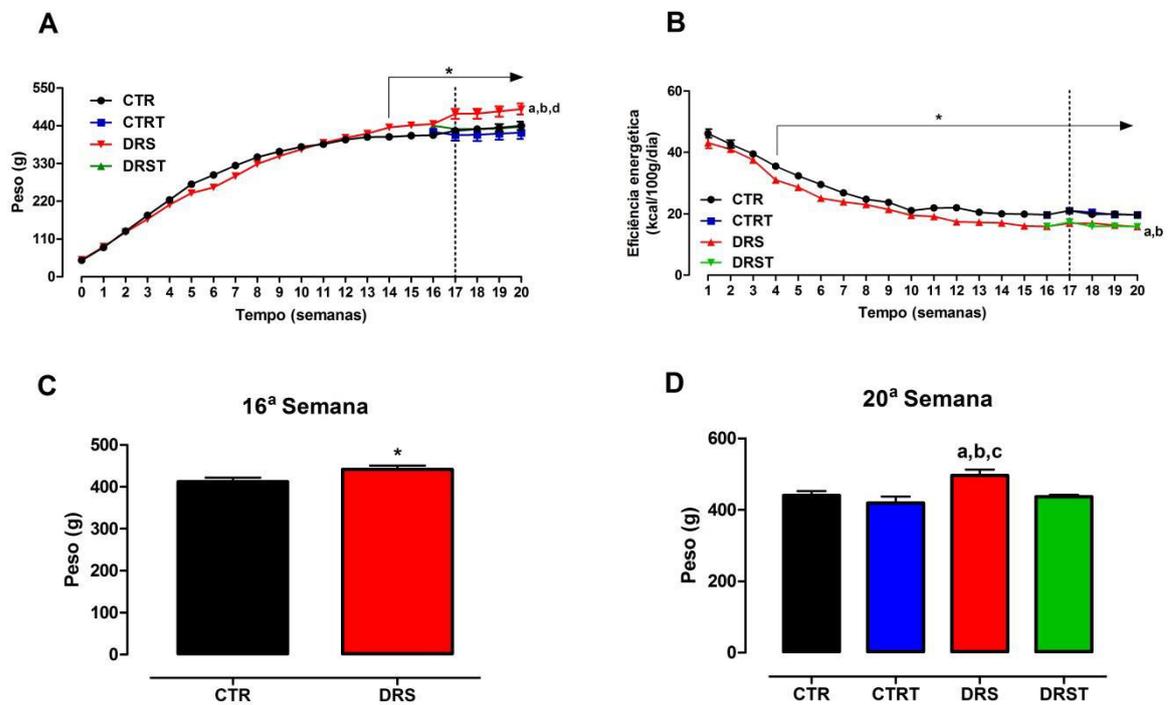


Figura 8. Evolução ponderal e consumo energético. A, acompanhamento ponderal (g); B, consumo energético (kcal/100g/dia); C, peso (g) na 16^a semana; D, peso (g) na 20^a semana. Medidas aferidas em ratos recém desmamados alimentados com ração padrão (CTR, n=14) ou dieta rica em sacarose (DRS, n=14) por 20 semanas. A partir da 17^a semana, metade dos animais em cada grupo foram submetidos a protocolo de treinamento resistido por 4 semanas (CTR, n=7; DRST, n=7). Pontos e barras verticais representam média \pm SEM, analisados por Teste *t* de Student ou ANOVA one-way com pós-teste de Newman Keuls, para um nível de significância $p < 0,05$.

Os dados apresentados na Tabela 4 mostram que, apesar da menor ingestão calórica, o grupo DRS tornou-se obeso em comparação ao grupo CTR, desfecho verificando tanto pelo maior Índice de Lee, quanto pelo aumento da massa dos coxins adiposos mesentérico, periepididimal e retroperitoneal. O treinamento resistido, por sua vez, atenuou o acúmulo de tecido adiposo no coxim retroperitoneal e restaurou a massa adiposa nos depósitos mesentérico e periepididimal do grupo DRS para valores semelhantes aos verificados no grupo CTR (Tabela 4).

Tabela 4. Parâmetros morfométricos.

Morfometria	CTR	CTRT	DRS	DRST
Índice de Lee	310,80±1,76	313,40±1,17	322,0±2,97 ^{a,b,d}	314,40±1,60
G. Mesentérica	1,13±0,06	1,01 ± 0,03	1,46 ± 0,14 ^{a,b,d}	1,09 ± 0,1
G. Periepididimal	2,04±0,18	1,84 ± 0,1	2,97 ± 0,24 ^{a,b,d}	2,35 ± 0,12
G. Retroperitoneal	2,15 ± 0,14	1,87 ± 0,04	3,31 ± 0,2 ^{a,b,d}	2,51 ± 0,13 ^b
M. Gastrocnêmio	1.22±0,01	1,26 ± 0,01	1,08 ± 0,04 ^{a,b,d}	1,21 ± 0,01
M. EDL	0,10±0,002	0,10 ± 0,002	0,08 ± 0,003 ^{a,b,d}	0,10 ± 0,002
M. Sóleo	0,09 ± 0,001	0,10 ± 0,003 ^{a,c,d}	0,08 ± 0,003	0,08 ± 0,002

Peso relativo (g/100g de peso) de gordura retroperitoneal, mesentérica e periepididimal e músculos sóleo, extensor longo dos dedos e gastrocnêmio, onde **a** representa o grupo CTR, **b** representa o grupo CTRT, **c** representa o grupo DRS e **d** representa o grupo DRST. Medidas aferidas após a eutanásia de ratos alimentados com ração padrão (CTR, n=14) ou dieta rica em sacarose (DRS, n=14) por 20 semanas. A partir da 17^a semana, metade dos animais em cada grupo foram submetidos a protocolo de treinamento resistido por 4 semanas (CTRT, n=7; DRST, n=7). Valores representam média ± SEM, analisados por ANOVA one-way com pós-teste de Newman Keuls, para um nível de significância $p < 0,05$.

Esse conjunto de dados sugere que a exposição à dieta rica em sacarose iniciada em fase precoce do desenvolvimento (desmame) e mantida por 20 semanas induziu um conjunto de alterações morfométricas características da obesidade, tais como aumento do peso corporal, obesidade central e diminuição de massa muscular. Corroborando nossos achados, diversos estudos demonstraram a correlação entre o consumo de sacarose e o surgimento destas alterações, mesmo com variações de concentrações, formas de administração e tempos de exposição à

sacarose (PINTO et al., 2016; SOUSA et al., 2018; RABEN et al., 2002;). É importante lembrar que estas alterações ocorreram a despeito do menor consumo calórico dos animais DRS, fato que pode ser atribuído à grande capacidade lipogênica e adipogênica da frutose (TAPPY, 2010). De fato, a frutose é captada pelo fígado e rapidamente convertida em ácidos graxos que são utilizados na síntese de TAG, secreção de VLDL e hipertrofia adipocitária (PARKS et al., 2008; MASOODI et al., 2015).

Corroborando com os achados morfométricos, os dados bioquímicos séricos do grupo DRS também foram característicos de um perfil obesogênico quando comparado ao grupo CTR, com aumento dos níveis séricos de TAG ($171,6 \pm 24,5$ vs. $76,81 \pm 16,01$ mg/dL; Figura 9B), RI determinada pelo índice TyG ($8,86 \pm 0,11$ vs. $7,93 \pm 0,22$; Figura 9D) e intolerância à glicose observada pela análise dos níveis glicêmicos no GTT (AUC $873,4 \pm 30,82$ vs. $616,2 \pm 24,63$; Figura 9F). Por outro lado, os níveis de colesterol total ($91,31 \pm 12,12$ vs. $72,33 \pm 5,20$ mg/dL; Figura 9C) e glicemia de jejum ($91,33 \pm 3,38$ vs. $83,50 \pm 2,50$ mg/dL Figura 9A) não se mostraram alterados após 20 semanas de exposição à dieta rica em sacarose. O treinamento resistido por quatro semanas atenuou tanto a hipertrigliceridemia quanto a RI e a intolerância à glicose do grupo DRST (Figuras 9B, 9D e 9F), uma vez que, o grupo DRST não diferiu significativamente do grupo DRS, nem do grupo CTR.

Estudos anteriores conduzidos em animais recém-desmamados submetidos à dieta rica em sacarose demonstraram que a exposição sustentada à dieta em fases iniciais da vida pode levar a desequilíbrios no perfil lipídico, índices glicêmicos e RI (PINTO et al., 2016; SOUSA et al., 2018; FLISTER et al, 2018). Corroborando nossos achados, Sousa et al. (2018) descreveu hipertrigliceridemia, RI e intolerância a glicose após 20 semanas de exposição à dieta rica em sacarose, enquanto Flister et al. (2018) e Pinto et al. (2016) observaram essas alterações já a partir da 9ª semana de intervenção dietética. De maneira diferente ao que observamos nos nossos resultados, estudos anteriores descreveram hipercolesterolemia e hiperglicemia de jejum em animais alimentados com dieta rica em sacarose por 9 semanas (PINTO et al., 2016; FLISTER et al, 2018), enquanto De Queiroz et al. (2014) observaram diminuição dos níveis de colesterol após 12 semanas de exposição à sacarose.

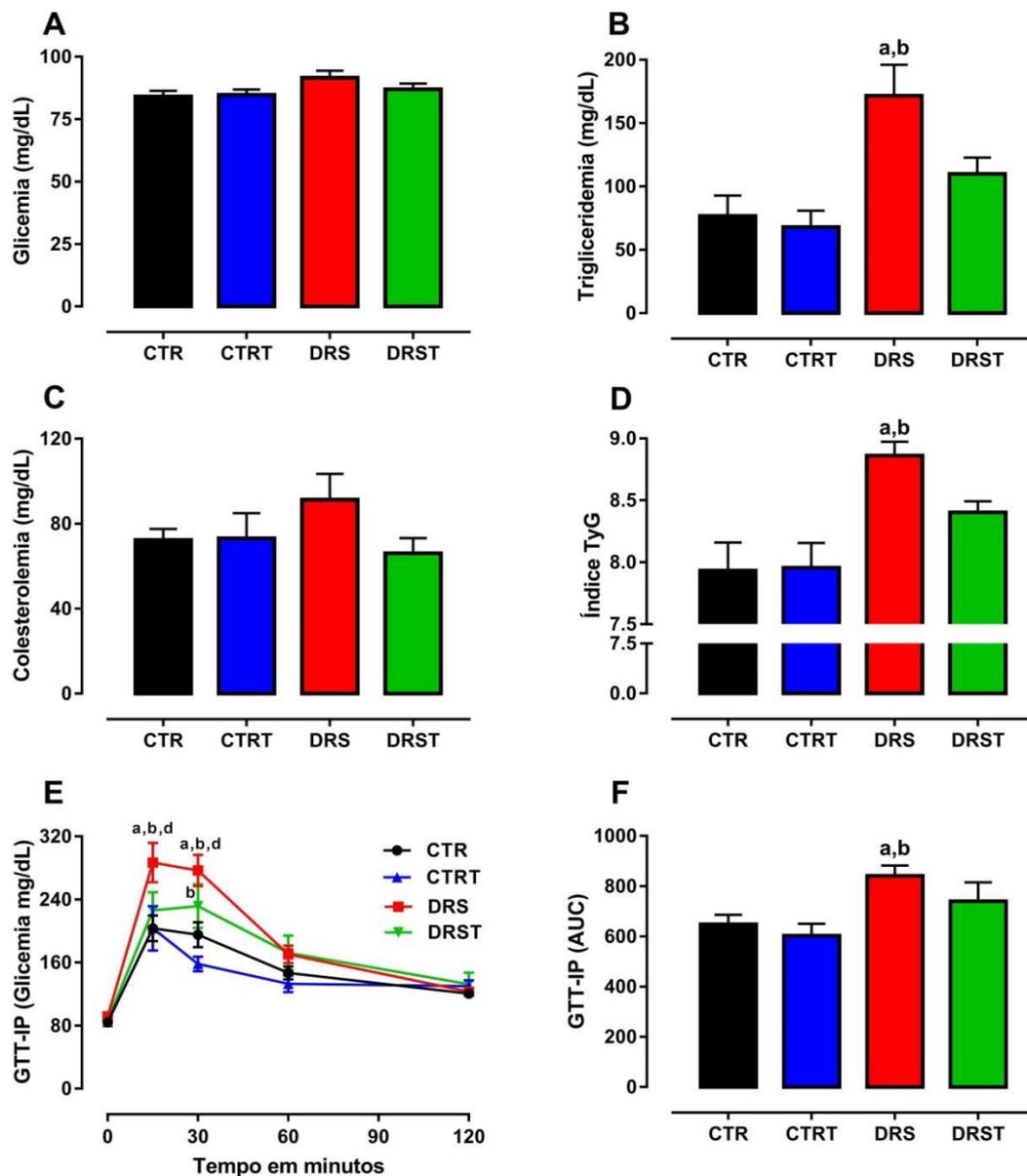


Figura 9. Parâmetros bioquímicos. A, glicemia de jejum (mg/dL); B, níveis de TAG (mg/dL); C, níveis de colesterol total (mg/dL); D, índice TyG. Dosagens realizadas em ratos alimentados com ração padrão (CTR, n=14) ou dieta rica em sacarose (DRS, n=14) por 20 semanas. A partir da 17^a semana, metade dos animais de cada grupo foram submetidos a protocolo de treinamento resistido por 4 semanas (CTR_T, n=7; DR_{ST}, n=7). Pontos e barras verticais representam média ± SEM, analisados por ANOVA one-way com pós-teste de Newman Keuls, para um nível de significância $p < 0,05$.

As disfunções do metabolismo lipídico apresentadas pelo grupo DRS são atribuídas aos monossacarídeos glicose e frutose, que possuem rotas de metabolização e desfechos fisiológicos diferentes (TAPPY et al, 2010). A frutose é rapidamente captada para o fígado (via GLUT-2) e, de forma independente da insulina, estimula fatores lipogênicos e a síntese *de novo* de lipídeos, elevando a síntese de TAG e a exportação de VLDL pelo fígado (TAPPY et al, 2018). A glicose, quando mantida em altas concentrações, desencadeia os mesmos desfechos da frutose, além de estimular secreção de insulina, causando hiperinsulinemia, glicotoxicidade e RI (TAPPY et al, 2018). Estes desfechos metabólicos são potencializados quando glicose e frutose são ingeridas concomitantemente, como é o caso da sacarose (KOLDERUP e SVIHUS, 2015). Em trabalho recente, nosso grupo demonstrou a relação temporal entre o consumo de DRS e a ativação da lipogênese *de novo*, caracterizando a hipertrigliceridemia como o desfecho bioquímico mais precoce nas dietas ricas em sacarose (FLISTER et al, 2018).

Estudos experimentais têm demonstrado também que dependendo do padrão metabólico da fibra muscular, a resposta do músculo esquelético frente às dietas ricas em sacarose poderá variar (CHANSEAUME et al, 2006; SHORTREED et al, 2009). O grupo DRS apresentou redução no peso dos músculos gastrocnêmio e EDL quando comparados aos demais grupos (Tabela 4). No que diz respeito ao treinamento resistido, é seguro afirmar que o protocolo exerceu um papel protetor do músculo esquelético, visto que, apesar de não ter havido aumento de massa muscular no grupo DRST, em relação ao CTR, observou-se uma preservação do peso daqueles músculos quando comparado à perda verificada no grupo DRS (Tabela 4). Interessante notar que o músculo sóleo, embora não tenha apresentado redução de peso nos grupos DRS e DRST, estava significativamente aumentado no grupo CTRT, em comparação ao CTR, sugerindo que a resposta hipertrófica ao treinamento resistido é prejudicada pela maior ingestão de sacarose (Tabela 4).

Cada tipo de fibra muscular apresenta uma isoforma típica da cadeia pesada de miosina (MHC), que determina como irão responder a estímulos como exercício ou dieta (BLANCO et al., 1992). Assim, fibras com HMC-I ou oxidativas, como é o caso do músculo sóleo, apresentam um maior número de mitocôndrias, geram energia mediante a utilização do metabolismo aeróbio e são mais resistentes à

fadiga devido a sua maior capacidade oxidativa. Esse tipo de fibra também possui maior vascularização e níveis altos de mioglobina (BOFF et al, 2018). Trabalhos realizados com ratos expostos a dietas ricas em sacarose, demonstraram que esse tipo de fibra sofreu pouca ou nenhuma influência da dieta (CHANSEAUME, et al, 2006; GORSKI et al, 1992). No entanto, nossos dados mostram que apesar dos animais DRS não terem apresentado redução do peso do músculo sóleo, os DRST também não apresentaram o aumento de massa observado nos CTRT. Isto nos permite sugerir que a exposição a uma dieta rica em sacarose compromete a resposta fisiológica normal do músculo sóleo ao exercício resistido.

Por outro lado, fibras marcadas pela maior presença da isoforma MHC-IIb ou glicolíticas, como é o caso do músculo EDL, apresentam um padrão metabólico bastante diferente. São fibras caracterizadas pela utilização do metabolismo anaeróbio com predomínio de enzimas glicolíticas, como a lactato desidrogenase, e número reduzido de mitocôndrias, o que as tornam menos resistentes à fadiga (BOFF et al, 2018). Estudos anteriores demonstraram que dietas ricas em sacarose podem afetar diretamente o metabolismo dessas fibras, causando perda de massa muscular e provocando desequilíbrios metabólicos como RI (GORSKI et al, 1992; CHANSEAUME, et al, 2006; BENETTI et al, 2013). Estes dados são semelhantes aos encontrados no nosso trabalho, no qual além do músculo EDL também se observou redução do peso do músculo gastrocnêmio nos animais HSD, o qual é caracterizado pela presença da isoforma MHC-IIa e MHC-2b e um padrão metabólico misto (BOFF et al, 2018).

O treinamento físico é geralmente recomendado como uma forma ideal de manutenção de um peso corporal saudável, especialmente os exercícios de resistência (HUNTER et al, 2008). No entanto, a capacidade do exercício resistido de atenuar ou reverter os efeitos deletérios da obesidade sobre o músculo esquelético tem sido menos estudada e gerado resultado controversos. Souza e cols (2014), mostraram que 12 semanas de treinamento em escada vertical (3x por semana), não produziu qualquer efeito sobre o peso relativo dos músculos bíceps e gastrocnêmio de ratos alimentados com uma dieta rica em gordura. De maneira semelhante ao nosso trabalho, Tang e cols (2016) observaram que o mesmo protocolo de treinamento por 8 semanas reverteu a perda de peso do quadríceps e

peitoral de ratos alimentados com uma dieta rica em gordura, sem ganho adicional de massa em relação aos animais controle não treinados. Estes dois grupos musculares apresentam padrão metabólico semelhante ao gastrocnêmio e EDL, respectivamente, os quais foram analisados em nosso estudo. Por outro lado, encontramos aumento de peso no músculo sóleo dos animais CTRT, embora já tenha sido demonstrado que 8 semanas de treinamento em escada vertical (5 x por semana) não altera a proporção entre os tipos de fibra nesta musculatura (ANTONIO-SANTOS et al., 2016).

Adicionalmente, avaliamos marcadores séricos de dano muscular e verificamos que, corroborando os resultados morfométricos, o grupo DRS duplicou os níveis de CK, em comparação ao CTR ($869,5 \pm 280,7$ vs. $1825 \pm 226,3$ U/L; Figura 10D), os quais foram efetivamente revertidos pelo treinamento resistido ($1073 \pm 161,0$ U/L; Figura 10D). Embora não tenha havido diferença significativa dos níveis de LDH entre os grupos (Figura 10B), o grupo DRS apresentou aumento dos níveis séricos de proteínas totais ($6,74 \pm 0,4$ vs. $5,47 \pm 0,06$ mg/dL; Figura 10C) e albumina ($2,9 \pm 0,2$ vs. $2,12 \pm 0,08$ mg/dL; Figura 10D) quando comparado com o grupo CTR. Estas alterações foram igualmente revertidas pelo treinamento resistido (Figura 10C e 11D). Segundo relatos de Foschini e col. (2007) e Brancaccio e col. (2008), a modulação dos níveis séricos de CK e LDH podem ser influenciadas tanto por condições fisiológicas, como o exercício agudo realizado por indivíduos não treinados, quanto por condições patológicas, sendo considerados os principais marcadores indiretos de dano muscular.

Como forma de avaliar diretamente os danos da dieta rica em sacarose, bem como o impacto do treinamento resistido, sobre o músculo esquelético, realizamos a análise da expressão gênica de marcadores envolvidos no ERE. Sabe-se que o ERE pode ativar diferentes vias de sinalização celular, dependendo da natureza e duração do estímulo/insulto, que resultam em respostas pró-adaptativas ou pró-apoptóticas (AFROZE et al, 2017). Desta maneira, verificamos os níveis transcricionais dos sensores da UPR (*Perk*, *Ire1 α* e *Atf6*), de marcadores pró-adaptativos (*Nrf2* e *Pgc1 α*) e pró-apoptótico (*Chop*) nos músculos EDL, de padrão glicolítico e sóleo, de padrão oxidativo.

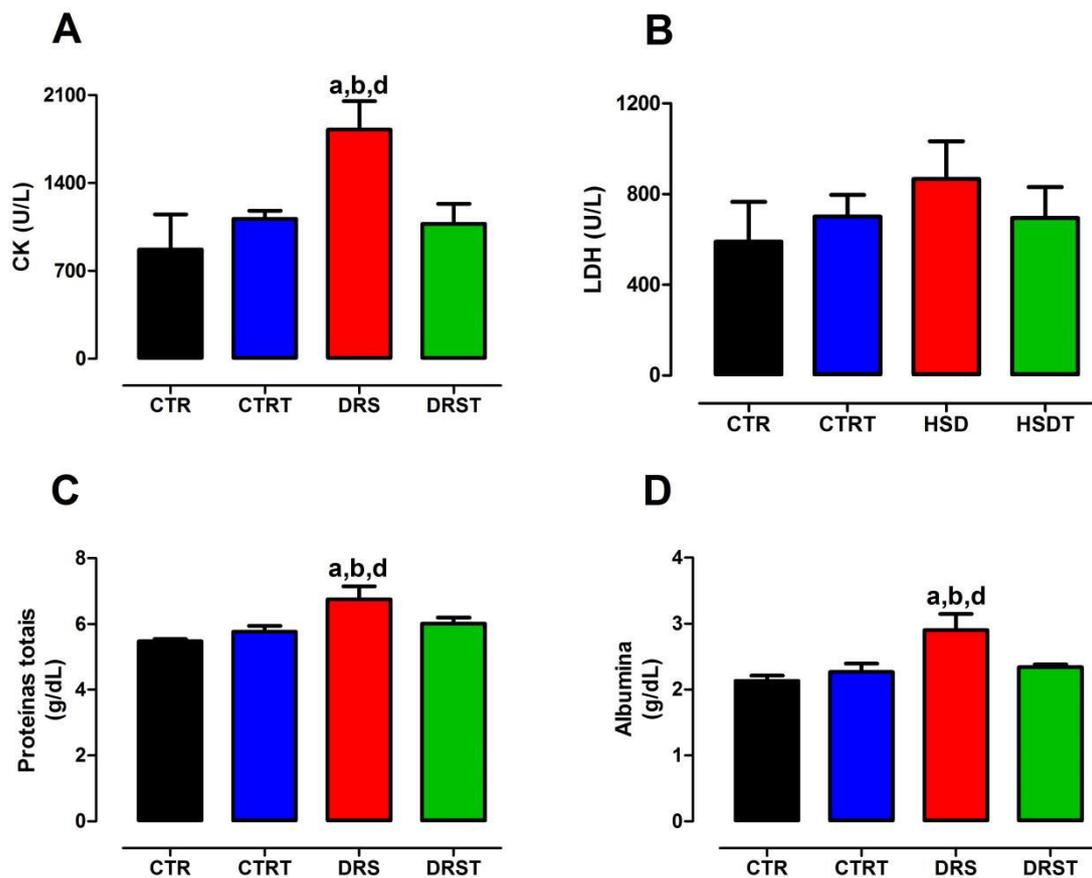


Figura 10. Marcadores de dano muscular. A, creatina quinase (U/L); B, desidrogenase láctea (U/L); C, proteínas totais (mg/dL); e D, albumina. Dosagens realizadas em ratos alimentados com ração padrão (CTR, n=14) ou dieta rica em sacarose (DRS, n=14) por 20 semanas. A partir da 17^a semana, metade dos animais em cada grupo foram submetidos a protocolo de treinamento resistido por 4 semanas (CTRT, n=7; DRST, n=7). Barras verticais representam média \pm SEM, analisados por ANOVA one-way com pós-teste de Newman Keuls, para um nível de significância $p < 0,05$.

A exposição dos animais à DRS por 20 semanas resultou em aumento da expressão de proteínas sensores da UPR em ambos os músculos. No músculo EDL, observou-se elevação da expressão de *Perk*, *Ire1 α* e *Atf6* (FC $7,72 \pm 0,6$; $5,74 \pm 0,6$ e $3,8 \pm 0,7$, respectivamente), em comparação com o grupo CTR (Figura 11A). Enquanto no músculo sóleo, o grupo DRS mostrou apenas aumento da expressão de *Atf6* (FC $1,53 \pm 0,1$) em relação CTR (Figura 11D). Quando verificamos o efeito isolado do treinamento resistido, observamos no EDL do grupo CTRT a elevação

estatisticamente significativa da expressão de *Perk* e *Ire1 α* (FC $3,82 \pm 0,44$ e $3,83 \pm 0,43$, respectivamente), porém limitrofe de *Atf6* (FC $2,30 \pm 0,66$) (Figura 11A). Por outro lado, no músculo sóleo, a expressão de todos os sensores da UPR estava consistentemente aumentada (*Perk* FC $2,02 \pm 0,36$; *Ire1 α* FC $3,87 \pm 0,25$ e *Atf6* FC $2,34 \pm 0,31$) em relação a todos os grupos (Figura 11D). Surpreendentemente, no grupo DRST não verificamos nenhuma alteração de expressão gênica, quando comparado ao grupo CTR, em nenhuma das musculaturas estudadas.

Apesar da expressão das proteínas sensoras da UPR ter sido elevada tanto pelo treinamento resistido (grupo CTRT), quanto pela ingestão de sacarose (grupo DRS), isoladamente, o padrão de resposta subsequente diferiu nestes grupos. No grupo CTRT, ambos os músculos EDL e sóleo apresentaram aumento da expressão de *Nrf2* (EDL: FC $1,45 \pm 0,1$; sóleo: FC $1,57 \pm 0,19$) e *Pgc1 α* (EDL: FC $1,9 \pm 0,2$; sóleo: FC $3,47 \pm 0,33$), caracterizando um padrão de resposta pró-adaptativo em comparação a todos os outros grupos (Figura 11B e 12E). Por outro lado, o grupo DRS apresentou aumento da expressão de *Chop* (FC $4,06 \pm 0,61$) no músculo EDL, sugerindo uma resposta pró-apoptótica (Figura 11C), a qual não foi observada no músculo sóleo (Figura 11F). Estes dados são corroborados pelo fato do grupo DRS não ter apresentado redução de peso do músculo sóleo, diferentemente do EDL e gastrocnêmio. Assim, podemos sugerir que o padrão metabólico oxidativo do músculo sóleo lhe confere uma maior resistência ao ERE induzido pela dieta rica em sacarose, enquanto parece ter favorecido a resposta deste músculo ao treinamento resistido, pois levou resposta pró-adaptativa com aumento de peso no grupo CTRT.

A literatura é escassa em estudos que avaliem o impacto do treinamento resistido e/ou dieta rica em sacarose sobre marcadores do ERE no músculo esquelético. Considerando o exercício aeróbio, Wu e col (2011) observaram ativação das vias *IRE1 α* e *PERK* no quadríceps de camundongos machos submetidos a 4 semanas de treinamento em esteira (1h, 5x por semana). Por outro lado, Deldicque e col (2013) verificaram que a exposição de camundongos machos a uma dieta rica em gordura (72% da carga calórica) aumentou a expressão proteica de *IRE1 α* e *PERK* tanto no músculo sóleo quanto no tibial anterior. Entretanto, diferentemente do nosso estudo, 6 semanas de treinamento aeróbio em esteira (1h, 5x por semana) não foram capazes de atenuar esse quadro de ERE.

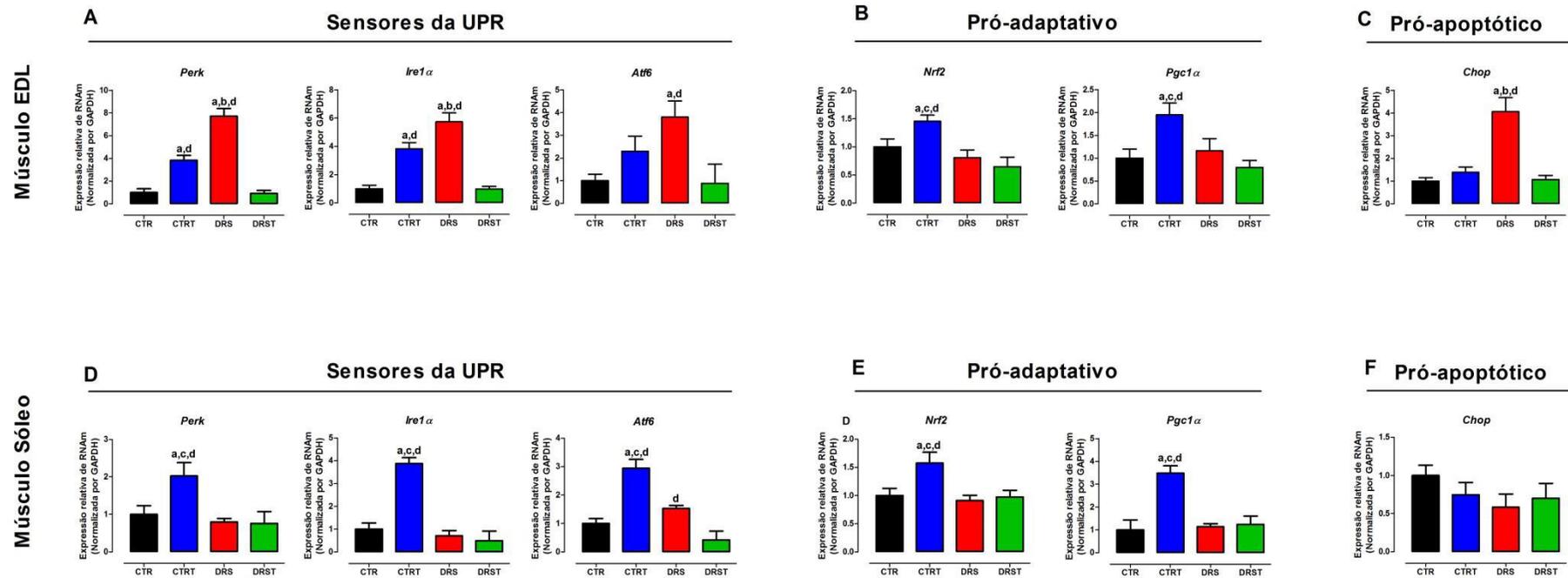


Figura 11: Expressão Gênica nos músculos extensor longo dos dedos e sóleo. A, expressão gênica de sensores da UPR no músculo EDL; B, expressão gênica de marcadores pró-adaptativos no músculo EDL; C, expressão gênica de marcadores pró-apoptóticos no músculo EDL; D, expressão gênica de sensores da UPR no músculo sóleo; E, expressão gênica de marcadores pró-adaptativos no músculo sóleo e F, expressão gênica de marcadores pró-apoptóticos no músculo sóleo. Dosagens realizadas em ratos alimentados com ração padrão (CTR, n=14) ou dieta rica em sacarose (DRS, n=14) por 20 semanas. A partir da 17^a semana, metade dos animais em cada grupo foram submetidos a protocolo de treinamento resistido por 4 semanas (CTRT, n=7; DRST, n=7). Barras verticais representam média \pm SEM, analisados por ANOVA one-way com pós-teste de Newman Keuls, para um nível de significância $p < 0,05$.

Estudo conduzido em camundongos com nocaute seletivo das proteínas sensoras da UPR mostrou que a via da PERK, mas não a via IRE1 α /XBP1, é essencial para a regeneração muscular após injúria (XIONG et al, 2017). Dependendo do seu sítio de fosforilação, a p-PERK conduz à ativação da transcrição de ATF4, via eIF2 α , ou à fosforilação do NRF2 (AMERI et al, 2008). Enquanto as ações do NRF2 estão relacionadas a uma resposta pró-adaptativa através da expressão de enzimas antioxidantes, as ações do ATF4 incluem a ativação de autofagia e apoptose em condições de estresse celular prolongado (HARDING et al, 2000). Além disso, a PGC1 α desempenha um papel essencial nessas alterações, uma vez que, ela estimula a biogênese mitocondrial e torna as fibras musculares mais resistentes à fadiga, protegendo-as contra atrofia muscular (CIVITARESE et al, 2006).

Sob ERE prolongado, o ATF4 em conjunto com ATF6 ativam a expressão de CHOP, um importante marcador de apoptose (MCCULLOUGH, et al, 2001). De fato, camundongos *knockout* para CHOP apresentaram menor fadiga, aumentaram a distância percorrida durante o exercício e diminuíram as concentrações séricas de CK, sugerindo que a deleção de CHOP protege contra danos no músculo esquelético após a realização do exercício (WU et al, 2011). Já foi demonstrado que a via do ATF6 é essencial para a apoptose seletiva durante o desenvolvimento do músculo esquelético (NAKANISH, 2005).

Diferentemente do que observamos em nossos resultados, estudos anteriores conduzidos em animais e humanos não conseguiram observar aumento da expressão de marcadores da UPR mediado pelo exercício no músculo esquelético (CHAPADOS e LAVOIE, 2010; DELDICQUE et al, 2013; KIM et al, 2014; HULMI et al., 2016). Tampouco, há consistência de dados sobre a capacidade do exercício, seja aeróbio ou resistido, em atenuar o ERE induzido por dietas obesogênicas. Este cenário torna-se ainda mais confuso com a nossa observação de que a associação entre dieta rica em sacarose e exercício resistido não promoveu qualquer ativação de vias da UPR/ERE nos tecidos estudados (Figura 11). Os dados morfométricos e metabólicos verificados no grupo DRST apoiam a eficácia do treinamento resistido em atenuar a SM induzida pelo consumo excessivo de sacarose. Porém, a ausência de resposta do RE muscular esquelético à

associação destes dois insultos não condiz com as respostas verificadas para cada um separadamente (grupos CTRT e DRS).

Por outro lado, de forma absolutamente especulativa, é válido mencionar que o músculo esquelético tem sido alvo de estudos recentes acerca da sua capacidade de resposta hormética. A hormese é um conceito biológico segundo o qual a exposição prolongada a um determinado agente nocivo ou tóxico pode levar a resultados benéficos ou inibição de resultados maléficis observados em exposições de menor intensidade ou duração (CALABRESE et al, 2013). Em revisão recente, Ji e col. (2016) propuseram que vias de sinalização redox, que envolvam mediadores como NF κ B, MAPK, and PGC1 α , constituem os mais importantes mecanismos moleculares envolvidos nas hormese induzida pelo exercício. Disto, perguntamos: É possível que as vias de sinalização associadas ao ERE respondam de maneira semelhante? Trabalhos futuros precisarão abordar de forma específica esta questão.

Em conclusão, nosso trabalho mostrou de forma original que tanto o treinamento resistido, quando a exposição à dieta rica em sacarose, promovem ativação das vias sensoras da UPR no músculo esquelético. No entanto, os desfechos observados a partir desta ativação variam de acordo com o tipo de estresse e com os padrões metabólicos das fibras, se glicolíticas ou oxidativas. Dessa forma, o treinamento resistido ativa vias pró-adaptativas, benéficas ao músculo esquelético, enquanto o consumo excessivo de sacarose ativa via pró-apoptótica. Por último, mas não menos importante, o treinamento resistido por 4 semanas foi capaz de atenuar ou reverter diferentes parâmetros morfométricos, metabólicos e moleculares associados à SM induzida pelo consumo a longo prazo de uma dieta rica em sacarose.

6. CONCLUSÕES

A partir da avaliação dos nossos resultados, é possível afirmar que a dieta rica em sacarose conseguiu induzir um quadro de SM, bastante característico (obesidade central, hipertrigliceridemia e RI). Coletivamente, os dados apresentados em nosso estudo reforçam os conceitos de programação metabólica, que estabelecem que insultos em fases iniciais da vida (pós-desmame, por exemplo) impactam sobre o genótipo do indivíduo, aumentando a predisposição para o desenvolvimento e/ou agravamento tardio de doenças crônicas não-transmissíveis, como a SM.

Além disso, a exposição à dieta rica em sacarose também foi capaz de induzir alterações metabólicas importantes no músculo esquelético, evidenciadas pelo aumento de marcadores de dano muscular, como a cretina quinase e pela perda significativa de massa magra nos músculos posteriores das patas. Somado à isso, a dieta também favoreceu a ativação do ERE no músculo esquelético pelo aumento da expressão de *Perk*, *Atf-6*, *Ire1 α* e *Chop* no músculo EDL, demonstrando que a exposição continuada à dieta ricas em açúcares é uma condição que favorece o desenvolvimento de dano muscular e conseqüente perda de massa magra.

Em contrapartida, o treinamento resistido se mostrou uma ferramenta muito eficaz na reversão da obesidade central, evidenciada pela diminuição do índice de Lee e redução de todos os coxins adiposos analisados. Além disso, o treinamento conseguiu atenuar a hipertrigliceridemia e a RI e exerceu um papel protetor no músculo, visto que evitou a perda de massa magra e reverteu a expressão de marcadores da via de ERE no músculo esquelético do grupo DRST.

Em adição a isso, o aumento da expressão de *Pgc1 α* e *Nrf2* sugere que, apesar do consumo da dieta rica em sacarose, os animais submetidos ao protocolo de treinamento resistido apresentaram adaptações importantes que levaram à proteção do músculo esquelético aos danos ocasionados pela dieta. Dessa maneira, pode-se afirmar que o treinamento foi capaz de reverter e/ou atenuar os distúrbios metabólicos causados pela dieta rica em sacarose e pode ser eficaz para reverter os danos causados pelo estresse no músculo esquelético. A análise posterior dos resultados referentes à histologia do músculo gastrocnêmio e expressão proteica dos músculos EDL e sóleo para os marcadores da via de ativação da UPR serão

importantes para podermos reafirmar os dados relacionados à lesão muscular, hipertrofia e ERE no músculo esquelético.

Em conjunto, esses resultados são importantes para compreender os diferentes padrões de respostas no músculo esquelético, frente a estímulos como dieta e exercício. Embora esteja claro que ambas as condições levem a ativação da UPR, fica evidente que o treinamento resistido modula respostas pró-adaptativas, enquanto a dieta rica em sacarose ocasiona danos no músculo esquelético. Estabelecer as diferenças de resposta frente essas condições é de suma importância para compreender os prejuízos que dietas ricas em açúcares simples podem acarretar na musculatura esquelética, e que essas condições de base podem prejudicar as adaptações mediadas pelo exercício. Dessa maneira, compreendemos que, apesar de o treinamento resistido exercer um efeito protetor no músculo esquelético em condições de estresse, atenuando os efeitos deletérios da dieta; as respostas favoráveis, *e.g.* aumento de massa muscular e ativação de vias pró-adaptativas são perturbadas pela ação da dieta rica em sacarose, o que reforça a importância da manutenção de hábitos alimentares saudáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFROZE, Dil; KUMAR, Ashok. ER stress in skeletal muscle remodeling and myopathies. *The FEBS journal*, v. 286, n. 2, p. 379-398, 2019.

AKHMEDOV, Dmitry; BERDEAUX, Rebecca. The effects of obesity on skeletal muscle regeneration. *Frontiers in physiology*, v. 4, p. 371, 2013.

ANDERSSON, Ulrika et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *Journal of Biological Chemistry*, v. 279, n. 13, p. 12005-12008, 2004.

ANDRADE, Eric et al. Physical exercise improves glycemic and inflammatory profile and attenuates progression of periodontitis in diabetic rats (HFD/STZ). *Nutrients*, v. 10, n. 11, p. 1702, 2018.

ANTONIO-SANTOS, José et al. Resistance training alters the proportion of skeletal muscle fibers but not brain neurotrophic factors in young adult rats. *Journal of strength and conditioning research*, v. 30, n. 12, p. 3531, 2016.

BADIMON, Lina; CUBEDO, Judit. Adipose tissue depots and inflammation: effects on plasticity and resident mesenchymal stem cell function. *Cardiovascular research*, v. 113, n. 9, p. 1064-1073, 2017.

BASCIANO, Heather; FEDERICO, Lisa; ADELI, Khosrow. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & metabolism*, v. 2, n. 1, p. 5, 2005.

BATTELINO, Tadej; SHALITIN, Shlomit. Obesity, metabolic syndrome and nutrition. In: *Nutrition and Growth*. Karger Publishers, 2014. p. 1-22.

BELFORT, Renata et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes*, v. 54, n. 6, p. 1640-1648, 2005.

BENETTI, Elisa et al. High sugar intake and development of skeletal muscle insulin resistance and inflammation in mice: a protective role for PPAR- δ agonism. *Mediators of inflammation*, v. 2013, 2013.

BERLEZE, Adriana; HAEFFNER, L ris Salette Bonfanti; VALENTINI, Nadia Cristina. Motor performance of obese children: an investigation of the process and product of basic motor abilities. *Brazilian Journal of Kinanthropometry and Human Performance*, v. 9, n. 2, p. 134-144, 2007.

BHUROSY, Trishnee; JEEWON, Rajesh. Overweight and obesity epidemic in developing countries: a problem with diet, physical activity, or socioeconomic status?. *The Scientific World Journal*, v. 2014, 2014.

BHUROSY, Trishnee; JEEWON, Rajesh. Overweight and obesity epidemic in developing countries: a problem with diet, physical activity, or socioeconomic status?. *The Scientific World Journal*, v. 2014, 2014

BLANCO, Cesar E.; SIECK, Gary C. Quantitative determination of calcium-activated myosin adenosine triphosphatase activity in rat skeletal muscle fibres. *The Histochemical journal*, v. 24, n. 7, p. 431-444, 1992.

BOFF, Sérgio Ricardo. A fibra muscular e fatores que interferem no seu fenótipo. *Acta fisiátrica*, v. 15, n. 2, p. 111-116, 2008.

BOHNERT, Kyle R.; MCMILLAN, Joseph D.; KUMAR, Ashok. Emerging roles of ER stress and unfolded protein response pathways in skeletal muscle health and disease. *Journal of cellular physiology*, v. 233, n. 1, p. 67-78, 2018.

BOUDIA, Dalila et al. Beneficial effects of exercise training in heart failure are lost in male diabetic rats. *Journal of Applied Physiology*, v. 123, n. 6, p. 1579-1591, 2017.

BOULINGUIEZ, Alexis et al. Mitochondria and endoplasmic reticulum: targets for a better insulin sensitivity in skeletal muscle?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2017.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013-ciclos de vida: Brasil e grandes regiões. 2015.

BRAY, George A. Fructose: pure, white, and deadly? Fructose, by any other name, is a health hazard. *Journal of diabetes science and technology*, v. 4, n. 4, p. 1003-1007, 2010.

BRAY, George A.; NIELSEN, Samara Joy; POPKIN, Barry M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition*, v. 79, n. 4, p. 537-543, 2004.

BULLÓ, Mónica et al. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public health nutrition*, v. 10, n. 10A, p. 1164-1172, 2007.

CALABRESE, Edward J. Hormetic mechanisms. *Critical reviews in toxicology*, v. 43, n. 7, p. 580-606, 2013.

CASTRO, Ana Valeria B. et al. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 58, n. 6, p. 600-609, 2014.

CAUZA, Edmund et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes

mellitus. Archives of physical medicine and rehabilitation, v. 86, n. 8, p. 1527-1533, 2005.

CHANSEAUME, Emilie et al. Diets high in sugar, fat, and energy induce muscle type-specific adaptations in mitochondrial functions in rats. The Journal of nutrition, v. 136, n. 8, p. 2194-2200, 2006.

CHAPADOS, Natalie Ann; LAVOIE, Jean-Marc. Exercise training increases hepatic endoplasmic reticulum (er) stress protein expression in MTP-inhibited high-fat fed rats. Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease, v. 28, n. 3, p. 202-210, 2010.

CHICCO, Adriana et al. Muscle lipid metabolism and insulin secretion are altered in insulin-resistant rats fed a high sucrose diet. The Journal of nutrition, v. 133, n. 1, p. 127-133, 2003.

CHOBOT, Agata et al. Obesity and diabetes—not only a simple link between two epidemics. Diabetes/metabolism research and reviews, p. e3042, 2018.

CIVITARESE, Anthony E. et al. Role of adiponectin in human skeletal muscle bioenergetics. Cell metabolism, v. 4, n. 1, p. 75-87, 2006.

COLLINS, Kelsey H. et al. High-fat high-sucrose diet leads to dynamic structural and inflammatory alterations in the rat vastus lateralis muscle. Journal of Orthopaedic Research, v. 34, n. 12, p. 2069-2078, 2016.

CORNEJO, V. H.; HETZ, C. The unfolded protein response in Alzheimer's disease. In: Seminars in immunopathology. Springer-Verlag., p. 277-292, 2013.

CORRIVEAU, Patrick et al. Resistance training prevents liver fat accumulation in ovariectomized rats. Maturitas, v. 59, n. 3, p. 259-267, 2008.

CORRIVEAU, Patrick et al. Resistance training prevents liver fat accumulation in ovariectomized rats. Maturitas, v. 59, n. 3, p. 259-267, 2008.

DE FERRANTI, Sarah; MOZAFFARIAN, Dariush. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. Clinical chemistry, v. 54, n. 6, p. 945-955, 2008.

DE LIMA, Daniel Carvalho et al. The enhanced hyperglycemic response to hemorrhage hypotension in obese rats is related to an impaired baroreflex. Metabolic brain disease, v. 23, n. 4, p. 361-373, 2008.

DE LUCA, Carl; OLEFSKY, Jerrold M. Inflammation and insulin resistance. FEBS letters, v. 582, n. 1, p. 97-105, 2008.

DE QUEIROZ, Karina Barbosa et al. Molecular mechanism driving retroperitoneal adipocyte hypertrophy and hyperplasia in response to a high-sugar diet. *Molecular nutrition & food research*, v. 58, n. 12, p. 2331-2341, 2014.

DE SOUZA, Thiago Mattos Frota et al. Efeitos do treinamento de resistência de força com alto número de repetições no consumo máximo de oxigênio e limiar ventilatório de mulheres Effects of strength resistance training with high number of repetitions on maximal oxygen uptake and ventilatory threshold in women. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 14, n. 6, p. 513-517, 2008.

DEFRONZO, Ralph A. et al. Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation, and refeeding. *The Journal of clinical investigation*, v. 62, n. 1, p. 204-213, 1978.

DELDICQUE, Louise et al. Endurance training in mice increases the unfolded protein response induced by a high-fat diet. *Journal of physiology and biochemistry*, v. 69, n. 2, p. 215-225, 2013.

DELDICQUE, Louise et al. ER stress induces anabolic resistance in muscle cells through PKB-induced blockade of mTORC1. *PloS one*, v. 6, n. 6, p. e20993, 2011.

DELDICQUE, Louise et al. The unfolded protein response is activated in skeletal muscle by high-fat feeding: potential role in the downregulation of protein synthesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 299, n. 5, p. E695-E705, 2010.

DELDICQUE, Louise; HESPEL, Peter; FRANCAUX, Marc. Endoplasmic reticulum stress in skeletal muscle: origin and metabolic consequences. *Exercise and sport sciences reviews*, v. 40, n. 1, p. 43-49, 2012.

DENZER, Charlene M.; YOUNG, John C. The effect of resistance exercise on the thermic effect of food. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, v. 13, n. 3, p. 396-402, 2003.

DENZER, Charlene M.; YOUNG, John C. The effect of resistance exercise on the thermic effect of food. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, v. 13, n. 3, p. 396-402, 2003.

DESPRÉS, Jean-Pierre; LEMIEUX, Isabelle. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, v. 444, n. 7121, p. 881, 2006.

DINICOLANTONIO, James J.; BERGER, Amy. Added sugars drive nutrient and energy deficit in obesity: a new paradigm. *Open heart*, v. 3, n. 2, p. e000469, 2016.

EGAN, Brendan; ZIERATH, Juleen R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, v. 17, n. 2, p. 162-184, 2013.

ELLIOTT, K. J.; SALE, C.; CABLE, N. T. Effects of resistance training and detraining on muscle strength and blood lipid profiles in postmenopausal women. *British journal of sports medicine*, v. 36, n. 5, p. 340-344, 2002.

FAIRBROTHER, Una et al. Genetics of Severe Obesity. *Current diabetes reports*, v. 18, n. 10, p. 85, 2018.

FLISTER, Karla Frida Torres et al. Long-term exposure to high-sucrose diet down-regulates hepatic endoplasmic reticulum-stress adaptive pathways and potentiates de novo lipogenesis in weaned male mice. *The Journal of nutritional biochemistry*, v. 62, p. 155-166, 2018.

FUJII, Nobuharu et al. Ablation of AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ activity exacerbates insulin resistance induced by high-fat feeding of mice. *Diabetes*, 2008.

FUKUDA, Sanae, Tatsuya Takeshita, and Kanehisa Morimoto. "Obesity and lifestyle." *Asian Medical Journal* 44.3 (2001): 97-102.

GAUTHIER, M. S. et al. Effects of introducing physical training in the course of a 16-week high-fat diet regimen on hepatic steatosis, adipose tissue fat accumulation, and plasma lipid profile. *International journal of obesity*, v. 28, n. 8, p. 1064, 2004.

GELIEBTER, Allan et al. Effects of strength or aerobic training on body composition, resting metabolic rate, and peak oxygen consumption in obese dieting subjects. *The American journal of clinical nutrition*, v. 66, n. 3, p. 557-563, 1997.

González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, Després J-P, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3:17034.

GORSKI, Jan. Muscle triglyceride metabolism during exercise. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, v. 70, n. 1, p. 123-131, 1992.

GRANS, Camilla Figueiredo et al. Resistance training after myocardial infarction in rats: its role on cardiac and autonomic function. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 103, n. 1, p. 60-68, 2014.

GRIFFIN, Margaret E. et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*, v. 48, n. 6, p. 1270-1274, 1999.

GRÜNEWALD, B.; Wöllzenmüller, F. (1984). Esportes Aeróbicos para Todos. Ao Livro Técnico S. A, Rio de Janeiro

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 95, n. 7, p. 3347-3351, 2010. ISSN 0021-972X.

GUILHERME, Adilson et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*, v. 9, n. 5, p. 367, 2008.

GUILHERME, Adilson et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*, v. 9, n. 5, p. 367, 2008.

HARDIE, D. Grahame. The AMP-activated protein kinase pathway—new players upstream and downstream. *Journal of cell science*, v. 117, n. 23, p. 5479-5487, 2004.

HASKELL, William L. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, v. 116, n. 9, p. 1081, 2007.

HETZ, C.; CHEVET, E.; HARDING, Heather P. Targeting the unfolded protein response in disease. *Nature reviews Drug discovery*, v. 12, n. 9, p. 703-719, 2013.

HOPPS, E. et al. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 20, n. 1, p. 72-77, 2010.

HORNBERGER JR, Troy A.; FARRAR, Roger P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Canadian journal of applied physiology*, v. 29, n. 1, p. 16-31, 2004.

HUNTER, GARY R. et al. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 34, n. 6, p. 1023-1028, 2002.

IBAÑEZ, Javier et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 28, n. 3, p. 662-667, 2005.

IGHBARIYA, Ahmad; WEISS, Ram. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know?. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, v. 9, n. Suppl 2, p. 49, 2017.

JENSEN, Thomas et al. Fructose and sugar: a major mediator of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 2018.

JI, Li Li; KANG, Chounghun; ZHANG, Yong. Exercise-induced hormesis and skeletal muscle health. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 98, p. 113-122, 2016.

JOHNSON, Richard J. et al. Perspective: A Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes—. *Advances in Nutrition*, v. 8, n. 3, p. 412-422, 2017.

KAHN, Steven E.; HULL, Rebecca L.; UTZSCHNEIDER, Kristina M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, v. 444, n. 7121, p. 840, 2006.

KELLEY, David E. et al. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, v. 277, n. 6, p. E1130-E1141, 1999.

KHAN, Ilvira M. et al. Attenuated adipose tissue and skeletal muscle inflammation in obese mice with combined CD4+ and CD8+ T cell deficiency. *Atherosclerosis*, v. 233, n. 2, p. 419-428, 2014.

KIM, Kihoon et al. Effect of exercise intensity on unfolded protein response in skeletal muscle of rat. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, v. 18, n. 3, p. 211-216, 2014.

KIM, Kijin; AHN, Nayoung; JUNG, Suryun. Comparison of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 51, n. 10, 2018.

KOLDERUP, Astrid; SVIHUS, Birger. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *Journal of nutrition and metabolism*, v. 2015, 2015.

KOPELMAN, Peter G. Obesity as a medical problem. *Nature*, v. 404, n. 6778, p. 635, 2000.

LANGIN, Dominique et al. Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity. *Diabetes*, v. 54, n. 11, p. 3190-3197, 2005.

LEBRASSEUR, Nathan K.; WALSH, Kenneth; ARANY, Zoltan. Metabolic benefits of resistance training and fast glycolytic skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 300, n. 1, p. E3-E10, 2010.

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

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

Ley, R. E., et al. (2006). "Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity." *Nature* 444(7122): 1022.

LI, Juan et al. Comparative proteome analysis of brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice using iTRAQ-coupled 2D LC-MS/MS. *PLoS one*, v. 10, n. 3, p. e0119350, 2015.

MACHADO, Marcus Vinicius et al. Exercise training dose differentially alters muscle and heart capillary density and metabolic functions in an obese rat with metabolic syndrome. *Experimental physiology*, v. 102, n. 12, p. 1716-1728, 2017.

MALIK, Vasanti S. et al. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*, v. 121, n. 11, p. 1356-1364, 2010.

MASOODI, Mojgan et al. Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & metabolism. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1851, n. 4, p. 503-518, 2015.

MATIAS, Amanda et al. Differential Effects of High Sugar, High Lard or a Combination of Both on Nutritional, Hormonal and Cardiovascular Metabolic Profiles of Rodents. *Nutrients*, v. 10, n. 8, p. 1071, 2018.

MATTHEWS, D. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985. ISSN 0012-186X.

MCCRACKEN, Emma; MONAGHAN, Monica; SREENIVASAN, Shiva. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*, v. 36, n. 1, p. 14-20, 2018.

MCDONALD, Matthew W. et al. Aerobic exercise training improves insulin-induced vasorelaxation in a vessel-specific manner in rats with insulin-treated experimental diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, v. 16, n. 1, p. 77-86, 2019.

MEMME, Jonathan M.; OLIVEIRA, Ashley N.; HOOD, David A. Chronology of UPR activation in skeletal muscle adaptations to chronic contractile activity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 310, n. 11, p. C1024-C1036, 2016.

MEYERS, Allison M.; MOURRA, Devry; BEELER, Jeff A. High fructose corn syrup induces metabolic dysregulation and altered dopamine signaling in the absence of obesity. *PloS one*, v. 12, n. 12, p. e0190206, 2017.

MINAMOTO, Viviane Balisardo. Classificação e adaptações das fibras musculares: uma revisão. *Fisioterapia e pesquisa*, v. 12, n. 3, p. 50-55, 2005.

MINOKOSHI, Yasuhiko et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, v. 428, n. 6982, p. 569, 2004.

MORALES, Pablo Esteban; BUCAREY, Jose Luis; ESPINOSA, Alejandra. Muscle Lipid Metabolism: Role of Lipid Droplets and Perilipins. *Journal of Diabetes Research*, v. 2017, 2017.

MUST, Aviva et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama*, v. 282, n. 16, p. 1523-1529, 1999.

NAGLE, Cynthia A.; KLETT, Eric L.; COLEMAN, Rosalind A. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *Journal of lipid research*, v. 50, n. Supplement, p. S74-S79, 2009.

NAKANISHI, Keiko; DOHMAE, Naoshi; MORISHIMA, Nobuhiro. Endoplasmic reticulum stress increases myofiber formation in vitro. *The FASEB Journal*, v. 21, n. 11, p. 2994-3003, 2007.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. *The Lancet*, v. 387, n. 10026, p. 1377-1396, 2016.

NILSSON, Mats I. et al. Abnormal protein turnover and anabolic resistance to exercise in sarcopenic obesity. *The FASEB Journal*, v. 27, n. 10, p. 3905-3916, 2013.

NOVELLI, E. L. B. et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*, v. 41, n. 1, p. 111-119, 2007.

OESTREICH, Arin K.; MOLEY, Kelle H. Developmental and transmittable origins of obesity-associated health disorders. *Trends in Genetics*, v. 33, n. 6, p. 399-407, 2017.

OKADA, Ken-ichiro et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction possible contribution of endoplasmic

reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis. *Circulation*, v. 110, n. 6, p. 705-712, 2004.

OYADOMARI, S1; MORI, M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell death and differentiation*, v. 11, n. 4, p. 381, 2004.

ÖZCAN, Umut et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*, v. 306, n. 5695, p. 457-461, 2004.

PAL, Martin et al. Alteration of JNK-1 signaling in skeletal muscle fails to affect glucose homeostasis and obesity-associated insulin resistance in mice. *PLoS One*, v. 8, n. 1, p. e54247, 2013.

PAN, D. A. et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*, v. 46, n. 6, p. 983-988, 1997.

PARKS, Elizabeth J. et al. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *The Journal of nutrition*, v. 138, n. 6, p. 1039-1046, 2008.

PEDERSEN, Bente K.; FEBBRAIO, Mark A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 8, n. 8, p. 457, 2012.

PEREIRA, Bruno C. et al. Excessive eccentric exercise-induced overtraining model leads to endoplasmic reticulum stress in mice skeletal muscles. *Life sciences*, v. 145, p. 144-151, 2016.

PEREIRA, Rodrigo Martins et al. Fructose consumption in the development of obesity and the effects of different protocols of physical exercise on the hepatic metabolism. *Nutrients*, v. 9, n. 4, p. 405, 2017.

PHILLIPS, Catherine M.; HARRINGTON, Janas M.; PERRY, Ivan J. Relationship between dietary quality, determined by DASH score, and cardiometabolic health biomarkers: a cross-sectional analysis in adults. *Clinical Nutrition*, 2018.

PINTO, Bruno Araújo Serra et al. Early and sustained exposure to high-sucrose diet triggers hippocampal ER stress in young rats. *Metabolic brain disease*, v. 31, n. 4, p. 917-927, 2016.

PINYO, Jukkrapong; HIRA, Tohru; HARA, Hiroshi. Continuous feeding of a combined high-fat and high-sucrose diet, rather than an individual high-fat or high-sucrose diet, rapidly enhances the glucagon-like peptide-1 secretory response to meal ingestion in diet-induced obese rats. *Nutrition*, v. 62, p. 122-130, 2019.

POSTIC, Catherine; GIRARD, Jean. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *The Journal of clinical investigation*, v. 118, n. 3, p. 829-838, 2008.

POTI, Jennifer M.; BRAGA, Bianca; QIN, Bo. Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health—Processing or Nutrient Content?. *Current obesity reports*, v. 6, n. 4, p. 420-431, 2017.

RABEN, Anne et al. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *The American journal of clinical nutrition*, v. 76, n. 4, p. 721-729, 2002.

REILLY, Shannon M.; SALTIEL, Alan R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 13, n. 11, p. 633, 2017.

ROSADO, Eliane Lopes; MONTEIRO, Josefina Bressan Resende. OBESIDADE E A SUBSTITUIÇÃO DE MACRONUTRIENTES DA DIETA. *Rev. Nutr*, v. 14, n. 2, p. 145-152, 2001.

ROSEN, Evan D.; SPIEGELMAN, Bruce M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, v. 444, n. 7121, p. 847, 2006.

ROSINI, Tiago Campos; DA SILVA, Adelino Sanchez Ramos; DE MORAES, Camila. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, v. 58, n. 3, p. 383-387, 2012.

SAMUEL, Varman T.; PETERSEN, Kitt Falk; SHULMAN, Gerald I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *The Lancet*, v. 375, n. 9733, p. 2267-2277, 2010.

SAMUEL, Varman T.; SHULMAN, Gerald I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*, v. 148, n. 5, p. 852-871, 2012.

SCHRAUWEN, Patrick. High-fat diet, muscular lipotoxicity and insulin resistance. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 66, n. 1, p. 33-41, 2007.

SHARMA, Satya P. et al. Paradoxical effects of fruit on obesity. *Nutrients*, v. 8, n. 10, p. 633, 2016.

SHORTREED, Karin E. et al. Muscle-specific adaptations, impaired oxidative capacity and maintenance of contractile function characterize diet-induced obese mouse skeletal muscle. *PloS one*, v. 4, n. 10, p. e7293, 2009.

SHORTREED, Karin E. et al. Muscle-specific adaptations, impaired oxidative capacity and maintenance of contractile function characterize diet-induced obese mouse skeletal muscle. *PloS one*, v. 4, n. 10, p. e7293, 2009.

SILVEIRA, Leonardo R. et al. Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante exercício físico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2011.

SINHA, Indranil; SAKTHIVEL, Dharaniya; VARON, David E. Systemic regulators of skeletal muscle regeneration in obesity. *Frontiers in endocrinology*, v. 8, p. 29, 2017.

SISHI, Balindiwe et al. Diet-induced obesity alters signalling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a prediabetic rat model. *Experimental Physiology*, v. 96, n. 2, p. 179-193, 2011.

SOUSA, Rosângela Maria Lopes et al. Long-term high-protein diet intake reverts weight gain and attenuates metabolic dysfunction on high-sucrose-fed adult rats. *Nutrition & Metabolism*, v. 15, n. 1, p. 53, 2018.

SOUSA, Rosângela Maria Lopes et al. Long-term high-protein diet intake reverts weight gain and attenuates metabolic dysfunction on high-sucrose-fed adult rats. *Nutrition & metabolism*, v. 15, n. 1, p. 53, 2018.

STARON, ROBERT S. et al. Influence of resistance training on serum lipid and lipoprotein concentrations in young men and women. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, v. 14, n. 1, p. 37-44, 2000.

Tabas, I.; Ron, D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nature cell biology*, v.13, n 3, p. 184-190, 2011.

TAPPY, Luc. Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. *Journal of Experimental Biology*, v. 221, n. Suppl 1, p. jeb164202, 2018.

THRESHER, Jeffrey S. et al. Comparison of the effects of sucrose and fructose on insulin action and glucose tolerance. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 279, n. 4, p. R1334-R1340, 2000.

TSENG, Eva et al. Effectiveness of Policies and Programs to Combat Adult Obesity: a Systematic Review. *Journal of General Internal Medicine*, p. 1-12, 2018.

TURNBAUGH, Peter J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, v. 444, n. 7122, p. 1027, 2006.

TURNBAUGH, Peter J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, v. 444, n. 7122, p. 1027, 2006.

URIARTE, G. et al. Shifting to a control diet after a high-fat, high-sucrose diet intake induces epigenetic changes in retroperitoneal adipocytes of Wistar rats. *Journal of physiology and biochemistry*, v. 69, n. 3, p. 601-611, 2013.

UZUNER, Özlem. Recognizing obesity and comorbidities in sparse data. *Journal of the American Medical Informatics Association*, v. 16, n. 4, p. 561-570, 2009.

VEGA, Claudia C. et al. Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. *International Journal of Obesity*, v. 39, n. 4, p. 712, 2015.

VERDAM, Froukje J. et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity*, v. 21, n. 12, p. E607-E615, 2013.

WHITAKER, Robert C. et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 337, n. 13, p. 869-873, 1997.

WOLFGANG, Michael J. et al. Regulation of hypothalamic malonyl-CoA by central glucose and leptin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 104, n. 49, p. 19285-19290, 2007.

WONG, Sok Kuan et al. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutrition & metabolism*, v. 13, n. 1, p. 65, 2016.

World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WU, Jun et al. The unfolded protein response mediates adaptation to exercise in skeletal muscle through a PGC-1 α /ATF6 α complex. *Cell metabolism*, v. 13, n. 2, p. 160-169, 2011.

WYATT, Sharon B.; WINTERS, Karen P.; DUBBERT, Patricia M. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *The American journal of the medical sciences*, v. 331, n. 4, p. 166-174, 2006.

ZAVARONI, Ivana et al. Ability of exercise to inhibit carbohydrate-induced hypertriglyceridemia in rats. *Metabolism*, v. 30, n. 5, p. 476-480, 1981.

ZHANG, K.; KAUFMAN, R. J. Protein folding in the endoplasmic reticulum and the unfolded protein response. In: *Molecular chaperones in health and disease*. Springer Berlin Heidelberg, 2006. p. 69-91.

ZHOU, Xin et al. A model of metabolic syndrome and related diseases with intestinal endotoxemia in rats fed a high fat and high sucrose diet. *PLoS One*, v. 9, n. 12, p. e115148, 2014.

ANEXO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS-CEUA
CIAEP:01.0341.2014

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “**Impacto do treinamento resistido sobre o desenvolvimento de estresse do retículo endoplasmático no tecido muscular esquelético de ratos obesos**” registrada com o nº **23115.018725/2017-19**, sob a responsabilidade de **Antônio Marcus de Andrade Paes**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão.

FINALIDADE	() ENSINO (X) PESQUISA () EXTENSÃO
Vigência da autorização	01/03/2018 à 30/06/2018
Espécie/linhagem/raça	<i>Rattus norvegicus</i> , Wistar
Nº de animais	28
Peso/Idade	45 a 60g/21 dias
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central da UFMA

Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho
 Presidente da Comissão de Ética no uso de Animais – CEUA/UFMA