



EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A DISLIPIDEMIA POR SUPEREXPRESSÃO DA APOCIII HUMANA NA GORDURA RETROPERITONEAL

Mariana Telles¹, Giovanna Sachelli Peres¹, Jairo Augusto Berti¹, Carmem Patrícia Barbosa¹

¹ Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil. *E-mail: ra138393@uem.br

Resumo: A hiperexpressão da ApoC-III inibe a lipólise, gerando hipertrigliceridemia e hipertrofia patológica do tecido retroperitoneal. Este estudo demonstra que o exercício resistido atua como resgate funcional, reduzindo a área adipocitária média ($p=0,0286$) e eliminando células gigantes disfuncionais. Esse remodelamento sugere que o estímulo mecânico sobrepõe o bloqueio genético via ativação da AMPK, restaurando a homeostase morfológica e mitigando o risco inflamatório da dislipidemia severa.

Palavras-chave: Hipertrigliceridemia; Exercício resistido; Gordura Retroperitoneal; Dislipidemia;

INTRODUÇÃO

O panorama contemporâneo da saúde pública é marcado por uma contradição alarmante: apesar dos avanços biotecnológicos, a incidência das doenças cardiovasculares (CVD) saltou 77,12% em três décadas, culminando em mais de 55 milhões de casos anuais (Li et al., 2023). Esse cenário não é meramente estatístico, mas um reflexo da ineficácia das estratégias globais frente à obesidade, que hoje aflige quase um bilhão de adultos (OMS, 2025). Todavia, a gravidade dessa progressão transcende o excesso ponderal; ela reside na complexa convergência multifatorial em que predisposição genética e desajustes metabólicos se retroalimentam, transformando o tecido adiposo em um epicentro de desordem endócrina.

Nesse contexto, torna-se imperativo superar a visão clássica da gordura visceral. Embora a gordura intraperitoneal seja um preditor consolidado para a síndrome metabólica, evidências contemporâneas revelam que o depósito retroperitoneal exerce uma influência patogênica distinta e particularmente perigosa. Enquanto a gordura visceral está atada a distúrbios hepáticos e dislipidemias, a área retroperitoneal associa-se independentemente à inflamação sistêmica e à disfunção endotelial, sustentada por uma secreção deletéria de adiponectinas e quimiocinas que comprometem a homeostase hemodinâmica (Hung et al., 2014; Garcia et al., 2021).

Sob a ótica molecular, esse estado inflamatório é agravado pela hiperexpressão da Apolipoproteína C-

III (ApoC-III). Mais do que uma partícula estrutural, a ApoC-III atua como um sabotador enzimático ao promover a inibição não competitiva da lipase lipoproteica (LPL), o que barra a hidrólise de triglicerídeos e retarda a depuração de lipoproteínas remanescentes (Ooi et al., 2008). O resultado é um microambiente vascular hostil, onde o acúmulo oxidativo dessas partículas na camada íntima arterial recruta monócitos e perpetua a formação de células espumosas, consolidando a placa ateromatosa sob estresse constante do retículo endoplasmático (Yingchun et al., 2018; Borén et al., 2020).

Consequentemente, o quadro de resistência à insulina potencializa esse ciclo vicioso, uma vez que a falha na regulação hepática eleva ainda mais a síntese de ApoC-III, estabelecendo umnexo direto entre obesidade visceral e risco aterosclerótico (Waterworth et al., 1999). Diante dessa inércia metabólica, o exercício físico — especialmente o resistido — deixa de ser uma recomendação trivial para se tornar uma intervenção fisiológica estratégica. Ao elevar a expressão da LPL muscular e otimizar a oxidação de ácidos graxos, o treinamento de força demonstra capacidade de mitigar a fisiopatologia induzida pela ApoC-III (Teixeira et al., 2024). Portanto, é urgente aprofundar o entendimento sobre como o manejo do tecido retroperitoneal via exercício pode reverter o declínio cardiometabólico, preenchendo as lacunas deixadas por abordagens terapêuticas convencionais.

MATERIAL E MÉTODOS

Aprovado pela CEUA-UEM (nº 1716240924), o presente estudo utilizou 12 camundongos C57Bl6 idosos (20 meses) com hiperexpressão da apoCIII humana e trigliceridemia severa ($>300\text{mg/dL}$), subdivididos nos grupos apoCIII-sed e apoCIII-trein ($n=6/\text{grupo}$). Enquanto o grupo sedentário permaneceu sem intervenção, o grupo treinado realizou um protocolo de exercício resistido em escada com carga progressiva, três vezes por semana, durante oito semanas (Jimenes et al., 2020). Ao final do experimento, os animais foram eutanasiados sob anestesia com Isoflurano® para coleta e pesagem da gordura retroperitoneal, que foi imediatamente fixada em paraformaldeído a 4% para preservação tecidual.

O material coletado foi submetido ao processamento histológico de rotina, com cortes de $5\mu\text{m}$ corados em Hematoxilina e Eosina (H&E) para análise em microscopia óptica (20x). A morfometria consistiu na mensuração da área de aproximadamente 100 adipócitos por animal via software calibrado, garantindo a representatividade da amostra frente à heterogeneidade do tecido. Os dados foram analisados por Two-Way ANOVA com pós-teste de Bonferroni no software GraphPad Prism 8 ($p < 0,05$), integrando histogramas de distribuição de frequência para avaliar detalhadamente o remodelamento estrutural e a dispersão das populações adipocitárias sob o efeito do treinamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise morfométrica do tecido adiposo retroperitoneal revelou que a hiperexpressão da ApoC-III e o treinamento resistido atuam como vetores opostos na arquitetura celular. Enquanto o grupo sedentário (ApoCIII-sed) exibiu um fenótipo de hipertrofia massiva, com área média de $2.951,73\mu\text{m}^2$ (Figura 1A), a intervenção física (ApoCIII-trein) promoveu uma redução absoluta de $1.200\mu\text{m}^2$ (Figura 1B) na média celular ($p = 0,0056$). Essa modulação foi corroborada pela Two-Way ANOVA, que apontou o treinamento como efeito principal significativo ($F(1,119) = 9,97$; $p=0,0021$), enquanto o pós-teste de Bonferroni confirmou a diferença específica entre os grupos transgênicos com um valor de $p=0,0286$ (Figura 2). Este decréscimo não é apenas quantitativo, mas qualitativo também, demonstrando como o exercício aproximou a média dos animais transgênicos àquela observada em controles saudáveis e sugerindo um efeito de busca pela normalização fenotípica mesmo sob condições de severa dislipidemia genética.

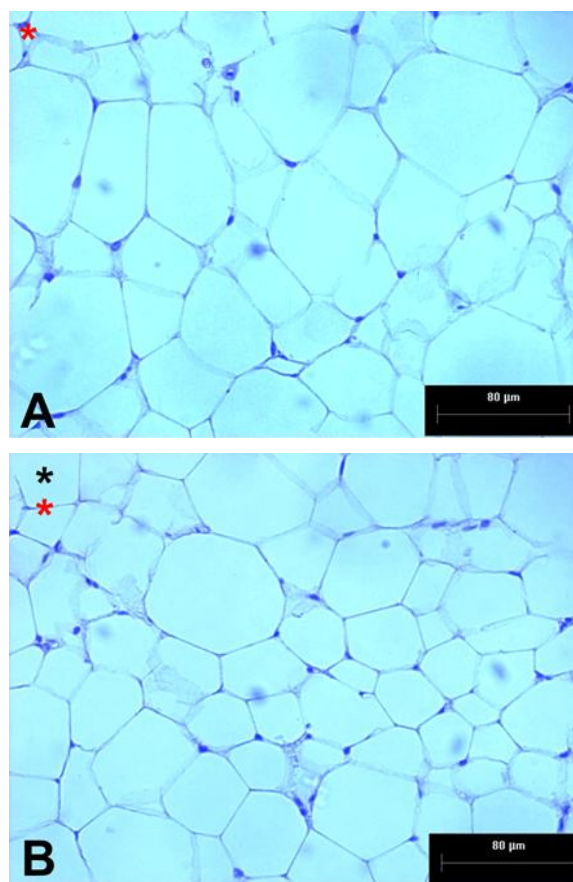


Figura 1 – Micrografias do tecido adiposo retroperitoneal, coradas em H.E. do grupo apoCIII-sedentário (A) e apoCIII-treinado (B). Objetiva de 20x. Barra de Escala $80\mu\text{m}$.

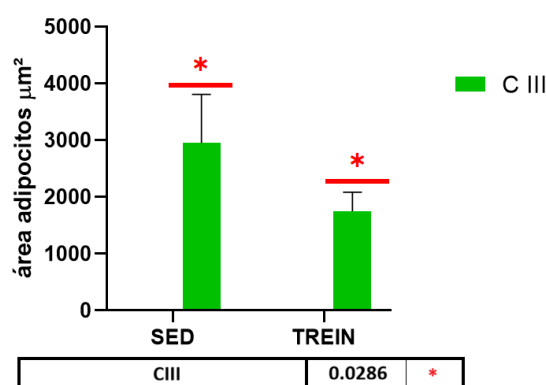


Figura 2 – Two-way ANOVA com correção de Bonferroni entre os grupos.

A análise da distribuição de frequências acumulativas (Figura 3) reforça a eficácia seletiva do exercício sobre as subpopulações adipocitárias mais disfuncionais. No grupo ApoCIII-sed, a curva apresentou uma assimetria pronunciada à direita, com o percentil 75 ($P75$) atingindo $3.787,74\mu\text{m}^2$ e valores máximos de até $9.875,35\mu\text{m}^2$. Esse perfil caracteriza um tecido sob estresse, onde a inibição da lipase lipoproteica (LPL) mediada pela ApoC-III asfixia a

depuração de triglicerídeos, forçando o armazenamento excessivo no adipócito (Jong et al., 2001; Kawakami & Yoshida, 2009). Em contrapartida, o grupo ApoCIII-trein demonstrou uma compressão notável da distribuição, com redução de 41,7% no P75 e uma queda de quase $3.000\mu\text{m}^2$ no limite superior (máximo de $6.948,06\mu\text{m}^2$). Tais dados indicam que o exercício resistido agiu mais fortemente sobre a população de células gigantes, mitigando os focos de hipertrofia extrema que são os principais gatilhos para hipóxia local e inflamação tecidual.

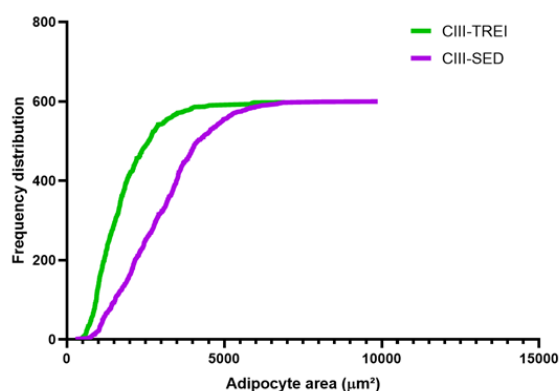


Figura 3 – Distribuição de frequência da área dos adipócitos entre os grupos experimentais.

Fisiopatologicamente, a predominância de adipócitos hipertrofiados no grupo sedentário sinaliza um microambiente deletério. Células volumosas estão associadas à ativação da via TLR4/NF- κ B, favorecendo o recrutamento de macrófagos M1 e a secreção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e MCP-1 (Zhang et al., 2018; Sun et al., 2011). A hiperexpressão da ApoC-III exacerba esse quadro ao induzir estresse do retículo endoplasmático e disfunção endotelial (Yingchun et al., 2018). Contudo, o deslocamento da curva para a esquerda no grupo treinado sugere que o estímulo mecânico sobrepujou o bloqueio molecular da ApoC-III. Através da ativação da via AMPK, o exercício resistido estimula a β -oxidação de ácidos graxos e aumenta a translocação de LPL no endotélio muscular, criando um dreno metabólico que reduz o aporte lipídico ao tecido adiposo (Koves et al., 2008; Raposo et al., 2015).

Em suma, os resultados demonstram que o exercício resistido atua como uma ferramenta de resgate funcional no tecido retroperitoneal. Ao atenuar a expansão patológica induzida pela ApoC-III e restaurar uma distribuição celular mais fisiológica, o treinamento rompe o ciclo inflamatório-hipóxico característico da obesidade visceral disfuncional. Essa modulação morfofuncional posiciona a intervenção física não apenas como um coadjuvante, mas como um elemento central na reversão do risco cardiometabólico em modelos geneticamente predispostos à aterogênese.

CONCLUSÃO

Os achados morfológicos deste estudo demonstram que, embora a hiperexpressão da ApoC-III induza uma hipertrofia adipocitária massiva e desordenada no tecido retroperitoneal, essa trajetória patológica não é imutável. O grupo apoCIII-sed consolidou um fenótipo de alto risco cardiometabólico, caracterizado por células gigantes que operam como focos de hipóxia e inflamação. Em contrapartida, o treinamento resistido promoveu um resgate funcional do tecido no grupo apoCIII-trein, evidenciado pela compressão das caudas extremas da distribuição e pela redução significativa da área média celular.

Portanto, conclui-se que o exercício de força atua como um modulador biológico capaz de sobrepujar a inibição enzimática imposta pela ApoC-III. Ao deslocar a morfologia tecidual para faixas fisiológicas, a intervenção mecânica interrompe o ciclo de acúmulo lipídico e disfunção endócrina do adipócito. Esses resultados ratificam a plasticidade do tecido adiposo idoso e posicionam o exercício resistido como uma estratégia terapêutica indispensável, capaz de mitigar danos genéticos e restaurar a homeostase metabólica em cenários de dislipidemia severa.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Maringá pela infraestrutura e incentivo às pesquisas de ponta. Ao Departamento de Morfologia (DCM) e à orientadora Prof^a Dr^a Carmem Patrícia Barbosa, pelo auxílio e suporte integral durante o desenvolvimento da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- BORÉN, J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, v. 17, p. 383–398, 2020.
- GARCIA, M. L. et al. Retroperitoneal adipose tissue denervation improves cardiometabolic and autonomic dysfunction in a high-fat diet model. *Life Sciences*, v. 283, 119841, 2021.
- HUNG, C. S. et al. Visceral fat area predicts metabolic syndrome independently of subcutaneous fat area. *Obesity Research & Clinical Practice*, v. 8, n. 4, e350-e357, 2014.
- JIMENES, D. R. et al. Resistance exercise by ladder climbing improves metabolic profile in rodents. *Journal of Applied Physiology*, v. 129, n. 4, p. 789-797, 2020.
- JONG, M. C. et al. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein



- lipase in wild-type and apoE knockout mice. *Journal of Lipid Research*, v. 42, p. 1578-1585, 2001.
- KAWAKAMI, A.; YOSHIDA, M. Apolipoprotein C-III links dyslipidemia with atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, v. 16, n. 1, p. 6-11, 2009.
- KOVES, T. R. et al. PPAR γ coactivator-1 α -mediated metabolic remodeling of skeletal muscle improves whole-body glucose homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, v. 283, n. 44, p. 29772-29782, 2008.
- LI, H. et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 2023.
- OMS – Organização Mundial da Saúde. Obesity and overweight: fact sheet. Geneva: WHO, 2025.
- OOI, E. M.; BARRETT, P. H.; CHAN, D. C.; WATTS, G. F. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clinical Science*, v. 114, n. 10, p. 611-624, 2008.
- RAPOSO, H. F. et al. Apolipoprotein C-III overexpression exacerbates diet-induced obesity through increased lipid uptake. *Nutrition & Metabolism*, v. 12, 61, 2015.
- SALERNO, A. G. et al. Overexpression of apolipoprotein C-III increases triglyceride levels in transgenic mice. *Journal of Lipid Research*, v. 48, p. 2568-2577, 2007.
- SUN, K.; TOWNSEND, K. L.; KAHN, C. R. Adipose tissue inflammation and metabolic disease. *Nature Medicine*, v. 17, p. 1255-1263, 2011.
- TEIXEIRA JUNIOR, N. R. et al. Moderate-intensity continuous training reduces triglyceridemia in apoCIII mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 57, e13202, 2024.
- WATERWORTH, D. M. et al. ApoCIII gene variants modulate postprandial response to glucose and fat challenges. *Circulation*, v. 99, n. 14, p. 1872-1877, 1999.
- YINGCHUN, H. et al. ApoCIII-induced inflammation via ER stress and oxidative stress in endothelial and macrophage cells. *Lipids in Health and Disease*, v. 17, 220, 2018.
- ZHANG, J. et al. Hypertrophic adipocytes activate NF- κ B/TLR4 signaling. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 119, n. 3, p. 2625-2635, 2018.