

REDUÇÃO DA HIPERGLICEMIA PELA ATIVIDADE FÍSICA: MECANISMOS MOLECULARES

Maynara Katieli Gonçalves Prieto

Educadora física e especialista em fisiologia humana pela Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá, PR; Email: maynarakatieli@hotmail.com.

Célia Regina de Godoy Gomes

Docente doutora da Universidade Estadual de Maringá - UEM, Maringá, PR, Departamento de Ciências Morfológicas; Email: crggomes@uem.br.

RESUMO: O exercício físico é considerado fator terapêutico para a prevenção e/ou atenuação no desenvolvimento de diferentes patologias, principalmente aquelas ligadas ao metabolismo energético. A proposta do estudo foi voltada à funcionalidade do exercício como possível meio de atenuar os efeitos de disfunções metabólicas que levam o organismo à intolerância a glicose e, conseqüentemente, à hiperglicemia. A captação de glicose pelo músculo ocorre pelos transportadores de membrana GLUT-4, cuja externalização na célula é estimulada pela insulina; a ausência desse hormônio provoca retenção da glicose no plasma levando a um quadro de hiperglicemia. Estudos evidenciam que a fibra muscular durante o exercício físico aciona mecanismo independente da insulina para a captação da glicose; outros fatores, como melhora na sensibilidade do sinal da insulina sobre os receptores de insulina e redução na expressão de citocinas pró-inflamatórias pela melhor oxidação de ácidos graxos durante o exercício físico parecem estar envolvidos na diminuição da resistência à insulina e melhora na homeostasia de glicose. O estudo buscou investigar os principais mecanismos fisiológicos que capacita o músculo esquelético em atividade na captação da glicose e na melhora da resistência à insulina e demonstrar os benefícios que o exercício físico programado pode trazer aos indivíduos com intolerância a glicose e/ou diabetes mellitus particularmente do tipo 2.

PALAVRAS-CHAVE: Exercício Físico; Músculo Esquelético; Hiperglicemia; Resistência À Insulina.

DECREASING HYPERGLYCEMIA BY PHYSICAL ACTIVITIES: MOLECULAR MECHANISMS

ABSTRACT: Physical exercises are a therapeutic factor for the prevention and attenuation of the development of several pathologies, especially those linked to energy metabolism. Current analysis deals with the functionality of exercises as a possible method to lessen the effects of metabolic dysfunctions that make the human organism intolerant to glucose and, consequently, to hyperglycemia. The capture of glucose by the muscles occurs by membrane transporters GLUT-4 whose externalization in the cell is stimulated by insulin. Lack of the hormone causes retention of glucose in the blood and thus hyperglycemia is installed. Study shows that the muscle fiber during physical exercises activates a mechanism for glucose capture, regardless of insulin. Other factors, such as the improvement in the sensitiveness of insulin sign on insulin receivers and the reduction in the pro-inflammatory cytokines for better oxidation of fatty acids during physical exercises seems to be involved in the reduction of resistance to insulin and an improvement in glucose homeostasy. Analysis also investigates the main physiological mechanisms that enable the skeleton muscle in activity to capture

glucose and in the improvement in insulin resistance. It also shows the benefits that programmed physical exercises provide the subject with glucose intolerance and with diabetes mellitus type 2.

KEY WORDS: Physical Exercise; Hyperglycemia; Skeleton Muscle; Restance To Insulin.

INTRODUÇÃO

O crescente aumento de pessoas obesas é considerado um problema de saúde pública (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004); fatores ambientais, como excesso de ingestão energética e/ou redução do gasto energético proveniente da atividade física, são os principais responsáveis pelo aumento da prevalência dessa doença (BENATTI; LANCHÁ JUNIOR, 2007). A obesidade está diretamente relacionada ao desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2. Segundo a American Diabetes Association (2008), o diabetes é definido como um grupo de doenças metabólicas, caracterizadas pela presença de hiperglicemia. Entre os fatores que contribuem para os níveis altos de glicose no sangue, os mais importantes são a redução na secreção de insulina e a ação prejudicada desse hormônio, que afetam negativamente a absorção de glicose hepática e periférica (TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPÉGUI, 2009).

A resistência à insulina correlaciona-se com o grau de obesidade, especialmente a obesidade abdominal; o aumento dos ácidos graxos livres (AGL) provocam alterações no metabolismo de glicose (MACHADO; SCHAN; SERAPHIN, 2006). A maior disposição de AGL para um tecido não adiposo, como o músculo esquelético, provoca redução do transporte de glicose por diminuição do transportador intracelular de glicose (GLUT-4). Este evento causa resistência à insulina e morte das células betas pancreáticas (LEITE; HAPERIN, 2005). Em uma sequência de eventos, indivíduos normoglicêmicos acabam aumentando a intolerância à glicose e finalmente ao diabetes mellitus tipo 2 (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

McArdle, Katch e Katch (2008) relatam que o treinamento com exercícios proporciona aos diabéticos

tipo 2 uma importante “terapia” que acaba reduzindo suas necessidades de insulina.

Cientistas têm evidenciado nos últimos anos que o exercício físico tem efeito importante nos mecanismos moleculares de captação de glicose no músculo esquelético tanto em indivíduos saudáveis como nos portadores de resistência à insulina. Estudos mostram que o exercício físico pode exercer efeitos positivos sobre a via de sinalização dependente de insulina e/ou independentes de insulina (via AMPK e/ou outras biomoléculas), além de beneficiar indivíduo obeso com resistência à insulina por diminuir a expressão e/ou atividades de proteínas inflamatórias de efeito negativo à ação da insulina (PAULI et al., 2009a).

Nesta revisão buscamos investigar de que maneira o músculo esquelético, por meio do exercício físico, influencia o controle da hiperglicemia; averiguar os principais mecanismos fisiológicos que capacita o músculo esquelético em atividade na captação da glicose e na melhora da resistência à insulina e demonstrar os benefícios que o exercício físico programado pode trazer aos indivíduos com intolerância a glicose e/ou diabetes mellitus tipo 2.

2 EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O SINAL DA INSULINA NO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Várias pesquisas têm emergido em torno das adaptações metabólicas que o exercício físico promove e a forma com que estas adaptações interferem positivamente no metabolismo de glicose. Evidências de estudos epidemiológicos e experimentais têm demonstrado que o exercício físico regular protege contra o desenvolvimento e a progressão de inúmeras doenças crônicas, entre elas o diabetes mellitus tipo 2, sendo importante componente de um estilo de vida saudável (BENATTI; LANCHÁ JUNIOR, 2007).

O músculo esquelético é um tecido que exerce relevante impacto energético no organismo, sendo responsável por aproximadamente 30% do consumo energético, além de ser um dos principais tecidos responsáveis pela captação, liberação, estocagem

de glicose. Estudos realizados nos últimos anos demonstraram claramente que o exercício físico tem efeito importante nos mecanismos moleculares de captação de glicose no músculo esquelético (PAULI et al., 2009a). Diferentes autores destacam que o exercício pode trazer efeitos aditivos ativando transportadores de glicose por meio da contração muscular e do aumento da ação da insulina no período pós-exercício (TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPEGUI, 2009).

De acordo com Teixeira-Lemos et al. (2011), a melhora no metabolismo da glicose pelo treinamento físico pode ocorrer através de dois mecanismos distintos: 1) estimulação do transporte de glicose para o músculo e 2) regulação positiva da via de sinalização estimulada por insulina, como resultado de exercício físico regular.

No exercício a demanda por ATP pode aumentar dezenas de vezes, conforme a intensidade e duração do esforço; vários ajustes ocorrem para atender essa demanda (HIRABARA et al., 2007). Levando-se em conta que o glicogênio muscular proporciona energia sem oxigênio, ele acaba contribuindo com a maior parte da energia nos minutos iniciais do exercício. À medida que o exercício físico continua e as reservas de glicogênio diminuem, a glicose sanguínea passa a constituir o principal fornecedor de energia, enquanto o catabolismo das gorduras fornecem um percentual cada vez maior da energia total (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2008). Na obesidade ocorre o aumento na produção de AGL, o qual compete como substrato energético, sendo utilizado principalmente nos músculos oxidativos aeróbicos, influenciado negativamente o transporte de glicose para as células (MACHADO; SCHAN; SERAPHIM, 2006).

A melhora da captação de glicose ocorre através de diversas vias de sinalização intracelular, dentre aquelas que dependem do sinal insulínico se destaca a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-q) (PÁDUA et al., 2009). A sinalização intracelular da insulina começa com a sua ligação ao receptor específico de membrana, uma vez ativado o receptor de insulina fosforila vários substratos protéicos em tirosina, incluindo substratos do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2), as proteínas IRS (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002). Essa fosforilação cria sítios de ligação para a proteína citosólica PI3-q, promovendo a sua ativação; a PI3-q é considerada uma molécula essen-

cial para o transporte de glicose estimulada pela insulina, a sua ativação aumenta a fosforilação em serina da proteína quinase B (Akt); a ativação da Akt resulta na translocação de GLUT-4 para a membrana celular, permitindo o transporte de glicose para o músculo e tecido adiposo, reduzindo assim a glicemia (PAULI et al., 2009a).

A melhora na sinalização desta via parece estar relacionada às adaptações que o exercício físico crônico promove. Estudos apontam que a autofosforilação do receptor de insulina e a atividade da tirosina quinase são aumentadas no músculo esquelético treinado, o que consequentemente ativa a PI3-q e Akt (WOJTASZEWSKI et al. apud TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPEGUI, 2009). No estudo de Howlett et al. (2002), o exercício físico melhorou a resposta à insulina através do aumento da fosforilação de IRS-2, resultando no aumento da atividade da PI3-q. Em outro experimento foi verificado aumento significativo na expressão da Akt após o treino em indivíduos diabéticos e não diabéticos (CHRIST-ROBERTS et al., 2004). Além disso o exercício físico também promove uma maior fosforilação em serina da Akt (WOJTASZEWSKI et al., 1999). Adaptações positivas na via molecular e a ativação de proteínas intracelulares em resposta ao exercício potencializam a ação da insulina e aumenta a translocação de GLUT-4 para a membrana celular. O aumento da capacidade do músculo para oxidar a gordura em resposta ao exercício aeróbico é também um mecanismo importante pelo qual o treinamento físico melhora a sensibilidade à insulina no músculo esquelético (TEIXEIRA-LEMOS et al., 2011).

É sabido que o exercício agudo também promove melhoras no metabolismo de glicose; entretanto, o aumento da sensibilidade à insulina após uma única sessão de exercícios é perdida rapidamente. O aumento na translocação do GLUT4 para a membrana plasmática via insulina no exercício agudo parece ocorrer em resposta à redução dos estoques de glicogênio pós-exercício (TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPEGUI, 2009). Assim, a diminuição das reservas de glicogênio constituiria um meio capaz de estimular o sinal da insulina.

A insulina atua como regulador positivo no controle e na ativação das células satélites do músculo esquelético; adaptações na fibra muscular podem ocorrer de acordo com a necessidade funcional do organismo

(AGUIAR; AGUIAR, 2009). A diminuição da insulina em situação de doença provoca diminuição nas fibras tipo 1 (lenta), aumento nas fibras tipo 2 (rápida) e o aumento do número de enzimas glicolíticas. Considerando que a principal função deste hormônio é regular o metabolismo da glicose, sugere-se que estes mecanismos ocorram a fim de compensar a captação de glicose pelo músculo, em virtude da alteração no metabolismo da glicose (hiperglicemia) (BOOF, 2008).

Em um estudo realizado por Weltan et al. citado por Lima-Silva et al. (2007), 13 indivíduos foram designados em quatro grupos a fim de verificar qual substrato energético (ácidos graxos ou glicose) é preferencialmente utilizado pelo organismo após a depleção do glicogênio muscular. Em três grupos a glicemia foi mantida estável através da infusão intravenosa de glicose; um destes três apresentava concentração inicial de glicogênio muscular normal, outro com depleção prévia de glicogênio e o terceiro com depleção prévia de glicogênio mais infusão de glicose no exercício. O quarto, também com depleção prévia de glicogênio, teve a infusão de glicose aumentada a fim de manter uma situação de hiperglicemia. Os resultados mostraram que nos grupos em que a glicemia se manteve estável, o ácido graxo foi o substrato energético predominantemente utilizado; já nos grupos em que situações de hiperglicemia e hiperinsulinemia foram mantidas o resultado foi oposto, com maior parte de glicose sendo utilizada como substrato energético. O excesso de insulina (por infusão ou hiperglicemia) exerce efeitos antagônicos, estimulando o consumo de glicose pelo músculo e inibindo a lipólise.

Aparentemente a combinação de exercício físico e insulina (exógena) exercem efeito amplificador no consumo de glicose pela célula muscular, constituindo um possível meio pelo qual o excesso de glicose (hiperglicemia) possa ser suprimido (LIMA-SILVA et al., 2007).

3 ATIVIDADE MUSCULAR E MECANISMOS INDEPENDENTES DE INSULINA

O fato que o GLUT-4 se movimenta até a superfície da célula através de um mecanismo em separado que independe da insulina é consistente com as obser-

vações de que os músculos ativos podem captar glicose sem insulina (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2008). Estudos já demonstraram que a translocação de GLUT4 pode ser estimulada pela ação contrátil do músculo esquelético (GOODYEAR; KAHN, 1998; RIBEIRO et al., 2011).

Os efeitos benéficos do exercício físico regular, como redução na incidência de diabetes tipo 2, melhora na ação da insulina e na tolerância à glicose, são atribuídos a quatro fatores distintos: (1) a atividade contrátil do músculo esquelético; (2) a estimulação aguda do transportador de glicose no músculo, que é independente de insulina; (3) melhoria da sensibilidade à insulina durante o período pós-exercício, que é independente da via de sinalização de hormônio; e (4) de longo prazo adaptações do sinal de insulina via de componentes no músculo esquelético como consequência do exercício físico regular (TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPEGUI, 2009). Pode-se considerar que os fatores que levam à uma melhora na homeostasia glicêmica são múltiplos e variam desde efeitos intracelulares “imediatos” até as adaptações metabólicas e hemodinâmicas à longo prazo promovidas pelos exercício físico regular.

Mecanismos fisiológicos, como o aumento do cálcio intracelular durante a atividade física, promove um aumento na via de translocação de GLUT-4 (RIBEIRO et al., 2011). A liberação do cálcio no retículo sarcoplasmático para produzir a contração muscular parece ativar uma proteína serina quinase C (PKC), que tem sido associada com a ativação do GLUT-4 e recrutamento por mecanismos desconhecidos (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2008; TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPEGUI, 2009).

O exercício físico por meios de estímulos físicos também promove o aumento na ação do NOS (óxido nítrico sintase), proporcionando a liberação de substâncias vasodilatadoras provenientes do endotélio, posteriormente a produção de NO (óxido nítrico), um potente vasodilatador que permite maior aporte de oxigênio e substratos energéticos, tais como a glicose para os músculos em atividade (PÓVOA, 2010). Foi demonstrado que defeitos na vasodilatação mediada pelo NO podem contribuir para a resistência à insulina. A infusão de inibidor do NOS não apenas diminui a vasodilatação dependente do endotélio, como também diminui a captação de glicose mediada pela insulina (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Fibras musculares contêm GLUT-1 e GLUT-4, com maior parte da glicose penetrando pelo carreador GLUT-1 durante o repouso; durante o exercício físico as células musculares recebem glicose principalmente pelo transportador GLUT-4 (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2008). Considerando que alterações do GLUT-4 em tecido muscular esquelético e adiposo são fundamentais na sensibilidade tecidual à insulina, o controle preciso da expressão dos genes que codificam as diferentes isoformas de proteínas transportadoras de glicose é de suma importância para a regulação da homeostase intra e extracelular da glicose. Ribeiro et al. (2011) relata que a prática de atividade física aumenta a expressão gênica de GLUT-4. A atividade contrátil do músculo é capaz de promover o aumento do RNAm de GLUT-4 por ativar fatores estimuladores da transcrição deste transportador, como os MEF2A, MEF2D, e HIF-1 (MACHADO; SCHAN; SERAPHIM, 2006).

Entre as diferentes formas de condução do sinal para que ocorra o transporte de glicose mediada pela insulina ou pelo o exercício no músculo esquelético, a descoberta da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) é uma enzima chave de resposta à contração muscular; esta estimula o transporte de glicose no músculo esquelético por meio de um mecanismo que não depende de insulina (PAULI et al., 2009a). A AMPK é uma enzima importante para a manutenção energética intracelular, pode ser ativada em situações de estresse, como exercício físico, jejum ou hipóxia (PAULI et al., 2009b; PÁDUA et al., 2009). Evidências sugerem que essa via de sinalização participa de eventos metabólicos importantes, como a lipólise, metabolismo de lipídios (fígado e músculo), transporte de glicose (músculo e adiposo) e metabolismo de glicogênio (músculo e fígado) (PÁDUA et al., 2009).

Durante o exercício físico a AMPK é ativada quando a razão celular de AMP:ATP aumenta após diminuição dos níveis de ATP (BENATTI; LANCHAJUNIOR, 2007); a AMPK fosforilada ativa vias que geram o aumento de ATP (PAULI et al., 2009b). A ativação da AMPK estimula o aumento do transporte de glicose possivelmente através de vários mecanismos diferentes (TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPEGUI, 2009); um de seus efeitos está relacionado ao aumento de transportadores GLUT-4 para a membrana

celular. O aumento da atividade da AMPK em resposta a necessidade em gerar ATP durante o exercício físico promove a translocação das vesículas contendo GLUT-4, facilitando o transporte de glicose para o músculo de maneira semelhante à da insulina (PAULI et al., 2009a).

Entre outros efeitos promovidos pela a AMPK no metabolismo de glicose estão envolvidos: 1) o aumento da produção de NO através da fosforilação e ativação do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) contribuindo para o transporte de glicose; 2) restauração do glicogênio muscular após exercício físico (TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPEGUI, 2009); e 3) aumento da expressão gênica do GLUT-4 (LIMA-SILVA et al., 2007). Segundo Pauli et al. (2009b), o possível mecanismo pela qual a AMPK exerce efeito regulatório na transcrição de GLUT-4 está relacionado ao aumento na expressão e atividade do MEF2 e GEF, dois reguladores da transcrição de GLUT-4.

Além dos benefícios provocados na captação de glicose, a AMPK também demonstra resultados satisfatórios na melhora do quadro de resistência à insulina inibindo a síntese de ácidos graxos e aumentando a oxidação deste substrato; neste ponto a sua ação acontece por uma via de sinalização conhecida como AMPK/ACC. A acetil CoA carboxilase (ACC) é uma enzima chave na regulação de síntese de ácidos graxos, sua atividade aumentada é considerada fator preponderante ao início da resistência a insulina (PAULI et al., 2009b); A AMPK desempenha papel fundamental na regulação do metabolismo lipídico, quando a AMPK é fosforilada ela fosforila e inativa a ACC, causando diminuição nos níveis intracelulares de Malonil Coa, um inibidor da carnitina acil transferase I (CAT I) (PIMENTEL, 2009). A CAT I irá promover a entrada do ácido graxo para o interior da mitocôndria, possibilitando assim a sua oxidação (CURI et al., 2003).

Pádua et al. (2009) avaliou em seu estudo o papel da proteína AMPK no controle glicêmico em camundongos diabéticos após uma única sessão de exercício físico. No experimento foram utilizados camundongos magros, camundongos magros exercitados, diabéticos em repouso e diabéticos submetidos ao protocolo de exercício. Os resultados mostraram que, após oito horas da sessão de exercício físico, houve a redução da glicemia de jejum nos animais diabéticos exercitados comparados

aos animais diabéticos que permaneceram em repouso, assim como o aumento da expressão de GLUT-4 na membrana. Esses efeitos ocorreram em paralelo com a restauração da via de sinalização AMPK/ACC no músculo e no fígado dos camundongos diabéticos. Os dados apontaram que o aumento da fosforilação da AMPK induzida pelo exercício físico pode reduzir a produção de glicose hepática e aumentar a captação de glicose no músculo no modelo de ratos com diabetes tipo 2.

Em outro estudo realizado por Pauli et al. (2009b), modelos de ratos obesos foram utilizados para investigar os efeitos do exercício físico na expressão e na atividade da AMPK. Os modelos eram formados por um grupo de ratos obesos sedentários (OB-S), outro por ratos obesos treinados (OB-T) e um terceiro por ratos obesos apenas exercitados (OB-E). Os resultados deste estudo demonstraram que tanto o exercício crônico como o exercício agudo melhoraram a sensibilidade à insulina e aumentaram a captação de glicose, efeitos que decorreram do aumento da atividade (fosforilação) da AMPK e da ACC. Entretanto ficou claro que apenas o treinamento físico crônico promove o aumento na expressão do GLUT-4 e da AMPK no músculo esquelético, além de manter os níveis insulinêmicos semelhantes aos dos ratos controles. Foi demonstrado que ambos os protocolos de exercício (agudo e crônico) provocaram melhora na sensibilidade à insulina; entretanto, somente o exercício crônico provocou efeitos permanentes, o que reforça a necessidade de praticar atividade física com frequência e regularidade.

Os autores concluem que a AMPK tem papel intrigante na homeostase da glicose, participando tanto na translocação como na transcrição do GLUT-4 e melhorando a oxidação de ácidos graxos através da ativação da ACC, demonstrando que o exercício físico por meio da ativação da via de sinalização AMPK/ACC representa um potencial alvo terapêutico para indivíduos com diabetes tipo 2 (PAULI et al., 2009b; PÁDUA et al., 2009).

4 OBESIDADE E SEU EFEITO INFLAMATÓRIO

Atualmente, a obesidade pode ser classificada como uma pandemia e suas consequências vão desde o

diabetes mellitus até a doença cardíaca. Tanto fatores genéticos como ambientais contribuem para isso (BENATTI; LANCHAJUNIOR, 2007).

Na obesidade ocorrem alterações em diversos pontos da via de transdução do sinal da insulina, com redução na concentração e atividade quinase do receptor de insulina, na concentração e fosforilação do IRS-1 e IRS-2, na atividade da PI3q, na translocação dos GLUT's e na atividade das enzimas intracelulares. Isso atenua consequentemente a captação de glicose nos tecidos insulino-dependentes, como músculo esquelético e tecido adiposo. Evidências científicas apontam uma relação direta entre AGL (aumentados na obesidade) e resistência à insulina (PAULI et al., 2009a).

A preferência do metabolismo energético em utilizar AGL derivados dos estoques de triacilglicerol como substrato influencia significativamente o transporte de glicose para as células (MACHADO; SCHAN; SERAPHIM, 2006). O aumento de metabólitos provenientes da oxidação de ácidos graxos no músculo (diacilglicerol, acetil-CoA e ceramidas) pode causar fosforilação em serina do receptor de insulina e de seus substratos; o IRS-1 fosforilado em serina não se liga nem ativa a PI-3 quinase, resultando em transporte diminuído de glicose e nas outras manifestações da resistência insulínica. Essas fosforilações inibitórias causam *feedback* negativo na sinalização insulínica (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; PAULI et al., 2009a). Os ácidos graxos livres podem também interferir diretamente com a expressão, transcrição ou no recrutamento para a superfície celular do transportador GLUT-4 (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006), onde o aumento intracelular de AGL no músculo diminui a translocação do transportador de glicose GLUT-4 para a membrana plasmática (TEIXEIRA-LEMOS et al., 2011). Além disso, os AGL reduzem o *clearance* hepático de insulina e aumentam a produção hepática de glicose; todos estes efeitos somados potencializam os efeitos da resistência insulínica (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

O tecido adiposo possui funções fisiológicas que vão além do armazenamento de energia na forma de triacilgliceróis; este tecido também possui função endócrina e parácrina, podendo intervir em vários processos do metabolismo energético. Machado, Schan e Seraphin

(2006) relatam que a resistência à insulina correlaciona-se com o grau de obesidade, especialmente a obesidade abdominal. As células de gordura secretam adipocinas pró-inflamatórias, a secreção desta não depende somente da quantidade de tecido adiposo, mas também de sua localização, sendo a gordura visceral a mais prejudicial ao organismo (TEIXEIRA-LEMOS et al., 2011). Desta forma o aumento da massa de tecido adiposo está associado com alterações na produção de adipocinas (citocinas) com aumento da expressão de fator de necrose tumoral (TNF-), interleucina 6 (IL-6), inibidor do fator ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), resitina e diminuição da expressão de citocinas com propriedades anti-inflamatórias, como a adiponectina (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Os efeitos pró-inflamatórias das adipocinas são sentidos nos níveis intracelulares da cascata de sinalização (TEIXEIRA-LEMOS et al., 2011), suas ações em geral resultam em supressão do sinal da insulina, lipólise, aumentando de AGL e produção hepática de glicose (MACHADO; SCHAN; SERAPHIM, 2006); já os níveis plasmáticos de RNAm de adiponectina estão reduzidos na obesidade e em estados de resistência à insulina. Seus efeitos metabólicos incluem aumento na sensibilidade à insulina no fígado, músculo e tecido adiposo e aumento na oxidação de gordura nos tecidos. A adiponectina também possui a capacidade de alterar os efeitos vasculares adversos das citocinas, tais como TNF- (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Considerando os efeitos inflamatórios provocados pelo tecido adiposo (obesidade), parece lógico entender que o exercício físico passa a desempenhar papel anti-inflamatório por reduzir a gordura corporal e, conseqüentemente, a produção de citocinas pró-inflamatórias (PAULI et al., 2009a); constitui importante meio na reversão do quadro de resistência à insulina por também realizar a manutenção da massa magra, reduzir a gordura visceral, utilizar o AGL como fonte de energia, aumentar o HDL e a capacidade oxidativa de vários tecidos (TEIXEIRA-LEMOS et al., 2011), além de aumentar a expressão e o conteúdo de GLUT-4 (RIBEIRO et al., 2011). Este estudo prioriza atividade muscular como fator importante para reestabelecer o metabolismo de glicose. Entretanto, vimos que é importante considerar o metabolismo de gorduras neste processo.

5 PAPEL ANTI-INFLAMATÓRIO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Benefícios do exercício incluem alterações nas concentrações de lipídios no sangue, manutenção da massa magra, redução da gordura corporal, modificações na distribuição da gordura corporal e da atividade de enzimas que regulam o metabolismo das lipoproteínas (TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPEGUI, 2009). Os mesmos autores afirmam que a melhora da ação da insulina e da tolerância à glicose através do exercício físico são alcançadas com a perda de peso e redução de níveis de ácidos graxos livres.

O exercício físico estimula a atividade lipolítica, aumenta a capacidade oxidativa de vários tecidos, incluindo o músculo esquelético; aumenta o número de capilares e fibras oxidativas no músculo, o que permite livre fluxo de ácidos graxos para o interior da célula e sua utilização para gerar ATP, reduzindo as concentração de AGL no plasma (TEIXEIRA-LEMOS et al., 2011). Isso porque a melhora na oxidação de ácido graxo no interior da célula causa maior resposta à insulina (PAULI et al., 2009b). O exercício físico também aumenta a atividade enzimática da lipoproteína lípase (TEIXEIRA-LEMOS et al., 2011), do glicogênio sintase (RICHTER; DERAIVE; WOJTASZEWSKI, 2001) e hexoquinase (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2008). Sendo assim, ao mesmo tempo em que o exercício físico promove a utilização de AGL como substrato energético, também atenua o catabolismo de gordura e a liberação de glicose hepática, contribuindo para a melhora na resistência à insulina.

Como relatado anteriormente, o exercício físico ativa a via AMPK/ACC, esta via reduz os níveis de malonil-CoA, aumentando a eficiência mitocondrial em oxidar ácidos graxos (PAULI et al., 2009b). O exercício físico pode, assim, aumentar a sensibilidade à insulina, o transporte de glicose e a secreção de adiponectina e reduzir a lipogênese, síntese de triglicérides e a secreção de TNF- e IL-6 (PIMENTEL, 2009).

Panveloski-Costa et al. (2011) investigaram em experimento o efeito da prática de exercício físico resistido sobre a sensibilidade à insulina, expressão de proteínas pró-inflamatórias (Tnf- α) e a expressão do GLUT-4

nos grupos de ratos obesos sedentários (OS), obesos exercitados (OE), controles sedentários (CS) e controles exercitados (CE). Os animais que foram submetidos à dieta hiperlipídica, OS e OE mostraram significativo aumento da massa adiposa periepididimal de 49% e 42%, respectivamente. O grupo submetido ao treinamento resistido (OE) obteve redução do tecido adiposo periepididimal em 27%, redução na expressão de $Tnf-\alpha$ em 22%, assim como aumento na resposta ao estímulo da insulina, quando comparado aos animais OS. No grupo OS foi observado diminuição em 28% de RNAm de GLUT-4 e aumento do mesmo em 33% no grupo OE. Os autores sugerem que a redução na expressão de citocinas pró-inflamatórias, acompanhada pela melhora na sensibilidade à insulina periférica nos animais submetidos ao treinamento resistido e à dieta hiperlipídica, deve-se a adaptações positivas na capacidade oxidativa do músculo esquelético, aumentando a metabolização de lipídios e, em consequência, a redução da gordura corporal.

O papel terapêutico do exercício físico, pelo simples fato de reduzir a massa adiposa, provoca diferentes efeitos, contrários dos desenvolvidos na obesidade, com a consequente redução da expressão $TNF-\alpha$, IL-6, PAI-1 e aumento da adiponectina (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006); aumento da translocação de GLUT-4 para a membrana pela diminuição intracelular AGL no músculo e melhora na oxidação de gordura (TEIXEIRA-LEMOS et al., 2011).

A leptina, hormônio protéico produzido principalmente pelas células adiposas, parece exercer efeitos sobre a oxidação de gordura. Entre os fatores que interferem na sua expressão e síntese está o relacionado ao exercício físico. O exercício aeróbio parece ser um importante determinante das concentrações de leptina, implicando possíveis efeitos crônicos do treinamento físico (BENATTI; LANCHÁ JUNIOR, 2007). Efeitos periféricos da leptina no músculo esquelético incluem o aumento da incorporação e oxidação de glicose e aumento da oxidação de ácidos graxos, além da depleção de triacilgliceróis, o que promove melhora na sensibilidade à insulina (BENATTI; LANCHÁ JUNIOR, 2007). Estudos relatam que tanto a leptina quanto a adiponectina ativam a AMPK no fígado e músculo esquelético, atuando como supressores lipogênicos, promovendo a oxidação de lipídios e

inibindo a produção de glicose hepática (MINOKOSHI et al.; 2002; YAMAUCHI et al., 2002). O efeito que o exercício exerce sobre a secreção destes hormônios através do aumento em sua expressão, seja pela redução da massa adiposa, seja pelas alterações no balanço energético, favorece o metabolismo por aumentar a atividade lipolítica e inibirem a lipogênese, repercutindo na melhora do quadro de resistência à insulina.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diferentes estudos estabelecem uma relação direta entre o exercício físico e melhora no metabolismo de glicose, tanto em indivíduos saudáveis como em portadores de resistência à insulina. Os fatores que contribuem para este resultado são amplos. A melhora no sinal da insulina e ativação de mecanismos independentes de insulina pela contração muscular e atenuação na expressão de citocinas pró-inflamatórias foram os principais meios propostos nesta literatura que, por intermédio do exercício físico, melhora a captação de glicose e a resistência à insulina. Na via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3q) o músculo esquelético produz efeitos positivos na fosforilação dos receptores de insulina, na atividade da tirosina quinase e na fosforilação em serina da Akt, repercutindo no aumento da translocação de GLUT-4 para a membrana plasmática e melhora da captação de glicose e no sinal da insulina. Durante o exercício a necessidade de gerar energia para a contração muscular é capaz de ativar uma via independente de insulina, a AMPK; esta molécula não só favorece a entrada de glicose para o músculo como também melhora a oxidação de ácidos graxos na mitocôndria.

Outros efeitos fisiológicos promovidos pela contração muscular, como o aumento do cálcio no interior da fibra muscular, aumento do RNAm do GLUT-4 e melhora no fluxo sanguíneo estão associados ao melhor aporte e captação de glicose. Vimos também que a resistência à insulina está associada com o aumento de AGL na corrente sanguínea e em tecidos não adiposos e com a secreção aumentada de adipocinas na obesidade. Neste contexto percebemos que o exercício físico possui papel anti-inflamatório por melhorar a oxidação de

ácidos graxos em diferentes tecidos, diminuir a atividade de adipocinas e reduzir a massa adiposa.

É importante ressaltar que todos estes efeitos foram consistentes em programas de exercício crônico que, para pacientes com intolerância à glicose ou diabetes mellitus, devem-se adotar cuidados especiais com o devido acompanhamento profissional. Apesar da necessidade de novas descobertas em torno dos mecanismos intracelulares promovidos pelo exercício físico, as apresentadas neste estudo mostram que a atividade contrátil do músculo esquelético e os efeitos hemodinâmicos promovidos pelo o exercício físico crônico trazem resultados satisfatórios na melhora da intolerância à glicose e resistência à insulina.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A. F.; AGUIAR D. H. Plasticidade muscular no exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 17, n. 3, p. 104-113, 2009.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 31, suppl.1: S55-60, 2008.
- BENATTI, F. R.; LANCHÁ JUNIOR, A. H. Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 4, 2007.
- BOOF, S. R. A fibra muscular e os fatores que interferem no seu fenótipo. **Acta Fisiatr**, v. 15, n. 2, p. 111-116, 2008.
- CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.
- CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, 2006.
- CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, n. 4, 2004.
- CHRIST-ROBERTS, C. Y. et al. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. **Metabolism**, v. 53, n. 9, p. 1233-1242, 2004.
- CURI, R. et al. Uma etapa limitante para a oxidação de ácidos graxos durante o exercício aeróbio: o ciclo de Krebs. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 11, n. 2, p. 87-94, 2003.
- GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annu. Rev. Med.**, v. 49, p. 235-261, 1998.
- HIRABARA, S. M. et al. Efeito dos ácidos graxos no desacoplamento mitocondrial e na produção de óxido nítrico durante a contração muscular - uma hipótese. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 15, n. 2, p. 73-80, 2007.
- HOWLETT, K. F. et al. Insulin signaling after exercise in insulin receptor substrate-2-deficient mice. **Diabetes**, v. 51, p. 479-483, 2002.
- LEITE, C. C.; HALPERN, A. Síndrome metabólica e diabetes melito. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 3, p. 165-168, 2005.
- LIMA-SILVA, A. E. et al. Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 4, 2007.
- MACHADO, U. F.; SCHAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, 2006.
- MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. 6. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro 2008.

- MINOKOSHI, Y. et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature**, v. 415, n. 6869, p. 339-343, 2002.
- PÁDUA, M. F. et al. Exercício físico reduz a hiperglicemia de jejum em camundongos diabéticos através da ativação da AMPK. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.15, n. 3, 2009.
- PANVELOSKI-COSTA, A. C. et al. Treinamento resistido reduz inflamação em músculo esquelético e melhora a sensibilidade à insulina periférica em ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 2, 2011.
- PAULI, J. R. et al. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 4, 2009a.
- PAULI, J. R. et al. Efeitos do exercício físico na expressão da AMPKa em ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura. **Revista Brasileira do Esporte**, v. 15, n. 2, 2009b.
- PIMENTEL, G. D. AMP-activated protein kinase (AMPK) - the key role in metabolic regulation and control of food intake. **Revista Nutrire: Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, v. 34, n. 1, p. 159-173, 2009.
- PÓVOA, T. I. R. Exercício físico e produção de óxido nítrico (NO): efeitos no sistema cardiovascular. **Revista Digital**, Buenos Aires, n. 143, 2010.
- RIBEIRO, H. Q. T. et al. Adaptações agudas promovidas por exercícios no aumento da expressão gênica, conteúdo e translocação da proteína GLUT-4 no músculo esquelético e melhora na responsividade à insulina. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 10, n. 2, 2011.
- RICHTER, E. A.; DERAIVE, W.; WOJTASZEWSKI, J. F. P. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. **Journal of Physiology**, v. 535, n. 2, p. 313-322, 2001.
- TEIXEIRA-LEMOS, E. et al. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. **Cardiovascular Diabetology**, v. 10, n. 12, 2011.
- TORRES-LEAL, F. L.; CAPITANI, M. D.; TIRAPEGUI, J. The effect of physical exercise and caloric restriction on the components of metabolic syndrome. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 3, 2009.
- WOJTASZEWSKI, J. F. et al. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. **J. Clin. Invest.**, v. 104, p.1257-1264, 1999.
- YAMAUCHI, T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature medicine**, v. 8, n. 11, p. 1288-1295, 2002.

Recebido em: 29 de julho de 2013

Aceito em: 01 agosto de 2013