

BREVE RELATO DA RESISTÊNCIA À INSULINA E OS BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO RESISTIDO INTENSO NO DIABETES TIPO 2

Ricardo Augusto Leoni De Sousa

Mestre em Educação Física pela Universidade Federal de Sergipe - UFS, Aracaju, SE, Brasil; E-mail: ricardo-augustoleoni@gmail.com.

Emerson Pardon

Doutor em Educação Física pela Universidade Católica de Brasília – UCB; Docente do Departamento de Educação Física e do programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu em Educação Física da Universidade Federal de Sergipe - UFS, Aracaju, SE, Brasil.

RESUMO: O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atinge mais de 95% dos casos de diabetes globalmente. Sua principal característica é a resistência à insulina que é responsável pelo desenvolvimento dos quadros de hiperglicemia e hiperinsulinemia. O objetivo deste estudo foi verificar, através de uma revisão de literatura, os benefícios do exercício resistido (ER) na resistência à insulina e o entendimento desta. O ponto chave no metabolismo do DM2 e seus principais potencializadores são a proteína quinase B (AKT) e a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3-K). A resistência à insulina está associada a falhas de ativação dos receptores de insulina 1 e 2 e/ou a baixa ativação da PI3-K e/ou o pouco deslocamento do GLUT-4, que é um transportador de glicose e sua movimentação intracelular depende da sinalização da AKT. O ER de alta intensidade tem a capacidade de promover maior fosforilação dos receptores de insulina e/ou aumenta a atividade da PI3-K e/ou eleva a translocação do principal transportador de glicose durante a atividade física e, após esta, o GLUT-4, através de uma maior ativação da AKT. O ER intenso combate a resistência à insulina e favorece o maior e melhor funcionamento da via da PI3-K.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus Tipo 2; Exercício Resistido; Resistência à Insulina.

REPORT ON THE RESISTANCE TO INSULIN AND THE BENEFITS OF INTENSE EXERCISE IN DIABETES TYPE 2

ABSTRACT: Diabetes mellitus type 2 (DM2) comprises more than 95% of diabetes cases worldwide. Its main characteristic is its resistance to insulin which causes the development of hyperglycemia and hyperinsulinemia. Current study analyzes through a revision of the literature the benefits of resisted exercise in the resistance to insulin and its understanding. The key point in DM2 metabolism and its main causes are the protein kinase B (AKT) and Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3-K). Resistance to insulin is associated with defects in the activation of receptors of insulin 1 and 2 and/or low activation of PI3-K and/or the slight displacement of GLUT-4, a transporter of glucose. Its intracellular movement depends on AKT signalization. High intensity RE is capable of promoting a greater phosphorylation of insulin receptors and/or increasing the activity of PI3-K and/or raising the translocation of the main glucose vehicle during physical activity and GLUT-4, by a greater activation of AKT. Intense RE strives against insulin resistance and favors a greater and better functioning of the PI3-K pathway.

KEY WORDS: Diabetes Mellitus Type 2; Resisted Exercise; Resistance to Insulin.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde mundial. Em 2002 havia 173 milhões de pessoas doentes do diabetes no mundo e esse índice está aumentando com previsão de alcançar 300 milhões em 2030, sendo considerada a quinta patologia de maior índice de morte no mundo (SBD, 2014). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atinge 95% dos casos de DM (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JUNIOR, 2003; SBD, 2014). O DM2 possui como sua principal característica a resistência à insulina (SNEL et al., 2012). O exercício físico é uma ferramenta importante na prevenção e combate ao DM2 (VAN DIJK et al., 2012). Foi realizada uma revisão de literatura baseada em artigos científicos oriundos das bases de dados do pub med, scielo e google acadêmico com intuito de verificar os principais efeitos do exercício resistido (ER) frente ao quadro da resistência à insulina que acontece no DM2.

A redução na sensibilidade ao hormônio insulina induz as células betas pancreáticas a secretarem maiores concentrações de insulina para garantir a homeostase glicêmica. Como consequência haverá o desenvolvimento de hiperglicemia e hiperinsulinemia caracterizando o DM2 e possibilitando o surgimento de outras complicações micro e macrovasculares (INZUCCHI et al., 2012).

A insulina é o principal hormônio anabólico do nosso organismo. Este hormônio é produzido pelas células beta das ilhotas pancreáticas. A insulina predomina no controle do metabolismo da glicose e sua principal atuação sinalizadora para captura da glicose ocorre após as refeições (VIND et al. 2012). A fosforilação, adição de um grupo fosfato a uma proteína ou outra molécula da glicose, é o ponto chave no metabolismo e seus principais potencializadores são a proteína quinase B (AKT) e a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3-K) (SRIVER et al., 1989). A via da PI3-K é acionada durante o exercício físico (SNEL et al., 2012). O objetivo deste estudo foi verificar, através de uma revisão de literatura, os benefícios do exercício resistido (ER) na resistência à insulina e o entendimento desta.

2 DESENVOLVIMENTO

A resistência à insulina envolve alterações moleculares em diversos momentos da captação de glicose pelo tecido alvo, sendo evidenciadas modificações na sinalização intracelular do receptor para insulina (IR) e do IGF1 (IGF1R), como redução da concentração e também da atividade quinase do receptor, da concentração e da fosforilação do substrato receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2), da atividade da PI3-K, da atividade enzimática intracelular e da translocação dos diversos transportadores de glicose (GLUT's). (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JUNIOR, 2003; PINHEIRO et al., 2009; ZECCHIN; CARVALHEIRA; SAAD, 2004; ZIERATH, 2002).

Os transportadores de açúcares são os GLUTs que vão de 1-13. O GLUT-2 é o do intestino que permite uma difusão facilitada da glicose e galactose. O GLUT-5 é o transportador da frutose. O SGLT (transportador sódio glicose acoplado) só libera a passagem de glicose se houver sódio atuando concomitantemente. O GLUT-4 é encontrado no tecido adiposo e no músculo estriado (esquelético e cardíaco), os maiores tecidos no corpo a responderem à insulina (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JUNIOR, 2003; ZECCHIN; CARVALHEIRA; SAAD, 2004; ZIERATH, 2002).

O GLUT-4 é o único que não está localizado na membrana. Ele permanece estocado em vesículas no interior da célula. Enquanto nos demais GLUTs a glicose passa para a célula por difusão facilitada, no caso do GLUT-4 é necessário existir uma sinalização para ele se translocar até a membrana, e quem inicia este processo de sinalização é a insulina através da ativação do seu receptor e dos substratos do seu receptor (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JUNIOR, 2003).

Os receptores, além de poderem ser fosforilados em tirosina, aminoácido do código genético, também podem ser fosforilados em serina, aminoácido não essencial também codificado pelo código genético e presente nos glicolipídeos das células dos animais. Isso atenuaria a sinalização através da diminuição da capacidade de autofosforilação do receptor em

tirosina, após estímulo com insulina. Deste modo, uma retroalimentação negativa seria gerada na cadeia insulínica levando a um quadro de resistência à insulina (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; HOTAMISLIGIL et al., 1996).

A sinalização intracelular da insulina inicia com a sua ligação ao seu receptor específico de membrana. Este receptor é uma proteína heterotetramérica e possui duas subunidades alfa e duas beta. Ela possui a capacidade de atuar como uma enzima alostérica, podendo as subunidades alfa inibirem a atividade tirosina quinase das subunidades beta. A ligação da insulina à subunidade alfa leva a uma atividade quinase da subunidade beta, através da inibição da atuação da subunidade alfa. Este fato leva a uma alteração conformacional e uma autofosforilação do seu receptor (PATTI; KAHN, 1998).

Quando ativado, o IR ativa vários substratos protéicos, dos quais quatro são pertencentes à família dos IRS. A fosforilação em tirosina dessas proteínas IRS faz surgirem sítios de reconhecimento para moléculas que possuem domínios com homologia a Src 2 (SH2), onde a atividade mais importante será desenvolvida pela PI3-K. Estudos em camundongos modificados geneticamente identificaram e avaliaram as funções e importância dos IRS (ARAKI et al., 1994; FANTIN et al., 2000; WITHERS et al., 1998), onde falhas na ativação do IRS-1 não leva a hiperglicemia, apesar de causar resistência à insulina e retardo de crescimento (ARAKI et al., 1994). O IRS-2 pode compensar, em parte, a ausência da atividade do IRS-1, o que explica a resistência à insulina acoplada ao não desenvolvimento da hiperglicemia (WITHERS et al., 1998). O IRS-3 e IRS-4 possuem uma normalidade no metabolismo glicêmico, estando estes mais relacionados com a síntese e degradação protéica (FANTIN et al., 2000). Falha em qualquer parte da cadeia insulínica ativada pelo seu receptor transmembrana na cadeia do IRS-1 e/ou IRS-2, via da PI3-K, podem levar ao DM2 (ARAKI et al., 1994; FANTIN et al., 2000; WITHERS et al., 1998).

Neste sentido, a PI3-K é vital para o transporte de glicose proveniente do estímulo insulínico, atuando, também, na regulação da mitogênese e diferenciação celular, ou seja, no aumento do número de células de um tecido através da mitose e especialização das mesmas

para realizar uma função, respectivamente (FOLLI et al., 1992; SAAD et al., 1992; SAAD et al., 1993; SHEPHERD; NAVE; SIDDLE, 1995).

A PI3-K é um dímero composto de uma proteína que age como uma subunidade catalítica (p110) e outra proteína que atua como uma subunidade regulatória (p85) (BACKER et al., 1992). A conexão dos sítios que são fosforilados das proteínas IRS ao domínio protéico SH2 da subunidade p85, da PI3-K, ativa a p110. A subunidade catalítica irá atuar na fosforilação dos fosfoinosítídeos na localização 3 do anel de inositol, e isso levará à produção de fosfaidilinositol-3-fosfato e/ou 3,4-difosfato e/ou 3,4,5-trifosfato. Um dos alvos protéicos da PI3-K é a AKT, sendo que a atividade sinalizadora da AKT permite a translocação e saída do GLUT-4 da vesícula celular até a membrana celular para captação de glicose (BACKER et al., 1992; CZECH; CORVERA, 1999). O produto fosfaidilinositol-3,4,5-trifosfato atua, também, na regulação da PDK-1, que é uma isoforma da piruvato desidrogenase, que fosforila isoformas da proteína quinase C (PKC). A PDK1 encontra-se no coração, ilhotas pancreáticas e rins e sua maior ação é pós-prandial (BOWKER-KINLEY et al., 1998). A resistência à insulina oriunda da obesidade é decorrente da ativação da PKC, a qual também pode atuar como uma proteína reguladora da AKT, porém, em situação diferente do ER (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; ZECCHIN, CARVALHEIRA, SAAD, 2004).

A maior parte dos portadores de DM2 são obesos ou apresentam sobrepeso (SBD, 2014). O ganho de massa gorda está associado ao DM2 e pode gerar o quadro da obesidade, principalmente a obesidade andróide ou central (localizada acima da cintura).

A obesidade central pode favorecer um aumento da liberação de ácidos graxos livres, frutos da lipólise, devido à sua elevada sensibilidade através da ação das catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina). Estes hormônios inibem bastante a captura da glicose o que pode ocasionar uma hiperglicemia e posteriormente a uma hiperinsulinemia. Isto pode vir a favorecer uma maior vasoconstrição e ocasionar retenção hídrica que levará a hipertensão. Portanto, a manutenção dos níveis glicêmicos dentro do nível considerado normal, para

manutenção dos valores pressóricos como prescrito nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010) é fundamental para favorecer um maior e melhor controle da pressão arterial e para ajudar na prevenção e combate ao DM2, à obesidade e à hipertensão arterial (SBD, 2014). O exercício físico é uma ferramenta essencial para que isso aconteça (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; ROPELLE; PAULI; CARVALHEIRA, 2005).

O ER, tipo de exercício físico, é caracterizado por contrações musculares voluntárias e intervaladas, que são provenientes de um segmento corporal que atua contra uma resistência externa (HOWLEY, 2001). Nas novas diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2014) há a possibilidade do uso do exercício intenso, porém, com duração máxima de 75 minutos semanalmente ou do moderado com 150 minutos pelo mesmo período para os exercícios aeróbios. Com relação ao ER, é relatado que este deve ser realizado duas a três vezes por semana, com sets incrementais, de dois a três, variando o número de repetições de oito a dez no máximo e com uso de peso que seja condizente com as repetições propostas (SBD, 2014). Não há relato do percentual da carga máxima do ER a ser executado, bem como da ordem da execução do ER, pois mudança na ordem da execução do ER poderia interferir no seu resultado, de acordo com a escolha dos grupos musculares trabalhados (CARVALHO et al., 1996; PINTO; LUPIR; BRENTANO, 2011).

Entre os diversos efeitos do ER, alguns autores sugerem que as consequências imediatas do exercício agudo na homeostase da glicose ocorrem primariamente no nível do tráfico do GLUT-4 para o sarcolema através de uma via de sinalização que não é dependente da ativação da PI3-K e do sinal reforçado de insulina no nível dos receptores de insulina, IRS-1, IRS-2, ou da própria PI3-K (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHETA JUNIOR, 2003; ZIERATH, 2002).

Porém, outros autores (HOWLETT et al., 2002; WOJTASZEWSKI et al., 1999) defendem que o ER agudo intenso tem a capacidade de promover maior fosforilação dos receptores de insulina e/ou aumentar a atividade da PI3-K e/ou elevar a translocação do GLUT-4. O fato é que o processo fisiológico da contração muscular permite, através do exercício, uma maior ativação do

GLUT-4, que incidirá em maior captação de glicose no músculo esquelético e favorecerá a normalização da glicemia (JORGENSEN; JENSEN; RICHTER, 2007) e, conseqüentemente, este processo será favorável a uma melhor regulação da pressão arterial.

A ativação de possíveis diferentes vias para captação de glicose, estimuladas pela insulina e pelo exercício, são aditivos (ROPELLE; PAULI; CARVALHEIRA, 2005). Isso acontece porque o tecido muscular é o grande responsável pela captação da glicose que depende de insulina. O ER de alta intensidade pode ser, portanto, um fator essencial para o combate a hiperglicemia e, conseqüentemente, ao DM2.

O ER de cunho crônico tem a capacidade de promover aumento do número de mitocôndrias e a expressão dos transportadores de gordura e glicose favorecendo o processo de oxidação no músculo esquelético (TUNSTALL et al., 2002). Logo, o maior controle glicêmico favorecerá a redução do peso corporal de acordo com a literatura (JORGENSEN; JENSEN; RICHTER, 2007; TUNSTALL et al., 2002). Estudos crônicos específicos sobre metabolismo lipídico, diabetes, obesidade e ER são necessários para verificar adaptações ocasionadas pelo ER intenso na via da PI3-K e conseqüentes possíveis mudanças associadas à PKC. Há, portanto, a possibilidade de se combater o DM2 e favorecer mudanças antropométricas para benefício nos indivíduos que, além de possuírem a patologia, sejam obesos através do ER intenso. Este quadro favorece a redução: da pressão arterial, das medidas de perímetria, das dobras cutâneas, dos níveis glicêmicos e tudo isso influencia no maior e melhor controle do DM2.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ER intenso combate a resistência à insulina e favorece o maior e melhor funcionamento da via da PI3-K através da sua capacidade em: reduzir os níveis glicêmicos; diminuir o peso corporal, ajudando na redução do índice de massa corporal; controlar a pressão arterial. Tudo isso ajuda na melhoria da qualidade de vida do indivíduo com DM2.

REFERÊNCIAS

- ARAKI, E. et al. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. **Nature**, v. 372, p. 186-190, 1994.
- BACKER, J. M. et al. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. **The Embo Journal**, v.11, p. 3469-3479, 1992.
- CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.
- CARVALHO, C. R. et al. Effect of aging on insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of rats. **Endocrinology**, v. 137, n. 1, p. 151-159, 1996.
- CZECH, M. P.; CORVERA, S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, p. 1865-1868, 1999.
- DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO - DBH. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010.
- FANTIN, V. R. et al. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction, and glucose homeostasis. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v. 278, n. 1, p. 127-133, 2000.
- FOLLI, F. et al. Insulin stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity and association with insulin receptor substrate 1 in liver and muscle of the intact rat. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, p. 22171-22177, 1992.
- HOWLEY, E. T. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, p. 364-369, 2001.
- HOTAMISLIGIL, G. S. et al. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. **Science**, v. 271, p. 665-668, 1996.
- HOWLETT, K. F. et al. Insulin signaling after exercise in insulin receptor substrate-2-deficient mice. **Diabetes**, v. 51, n. 2, p. 479-483, 2002.
- INZUCCHI S. E. et al. Tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial. Estado de São Paulo. **Revista da Sociedade de Cardiologia**, v. 13, n. 1, p. 148-155, 2003.
- JORGENSEN, S. B.; JENSEN, T. E.; RICHTER, E. A. Role of AMPK in skeletal muscle gene adaptation in relation to exercise. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, v. 32, n. 5, p. 904-911, 2007.
- PATTI, M. E.; KAHN, C. R. The insulin receptor B a critical link in glucose homeostasis and insulin action. **Journal of Basic and Clinical Physiology Pharmacology**, v. 9, p. 89-109, 1998.
- PEREIRA, L.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHÁ JUNIOR, A. H. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 2, p. 111-127, 2003.
- PINTO, R. S.; LUPI, R.; BRENTANO, M. A. Respostas metabólicas ao treinamento de força: uma ênfase no dispêndio energético. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 13, n. 2, p. 150-157, 2011.
- ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R.; CARVALHEIRA, J. B. C. Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica. **Motriz**, v. 11 n. 1 p. 49-55, 2005.
- SAAD, M. J. et al. Regulation of insulin receptor substrate-1 in liver and muscle of animal models of insulin resistance. **Journal Clinical Investigation**, v. 90, p. 1839-1849, 1992.
- SAAD, M. J. et al. Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats. **Journal Clinical Investigation**, v. 92, p. 2065-2072, 1993.

- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014**. [s.l.]: AC Farmacêutica, 2014.
- SHEPHERD, P. R.; NAVE, B. T.; SIDDLE, K. Insulin stimulation of glycogen synthesis and glycogen synthase activity is blocked by wortmannin and rapamycin in 3T3-L1 adipocytes: evidence for the involvement of phosphoinositide 3-kinase and p70 ribosomal protein-S6 kinase. **Biochemical Journal**, v. 305, p. 25-28, 1995.
- SNEL, M. et al. Effects of Adding Exercise to a 16-Week Very Low-Calorie Diet in Obese, Insulin-Dependent Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 7, p. 2512–2520, 2012.
- SRIVER, C. R. et al. **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. 7th ed. [s.l.:s.n], 1989. p. 4605.
- TUNSTALL, R. J. et al. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v. 283, n. 1, p. E66-E72, 2002.
- VAN DIJK, J. W. et al. Both resistance- and endurance-type exercise reduce the prevalence of hyperglycaemia in individuals with impaired glucose tolerance and in insulin-treated and non-insulin-treated type 2 diabetic patients. **Diabetologia**, v. 55, p. 1273–1282, 2012.
- VIND, B. F. et al. Hyperglycaemia normalises insulin action on glucose metabolism but not the impaired activation of AKT and glycogen synthase in the skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 55, n.5, p. 1435-1445, 2012.
- WITHERS, D. J. et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. **Nature**, v. 391, p. 900-904, 1998.
- WOJTASZEWSKI, J. F. et al. Exercise modulates post receptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knock-out mice. **Journal Clinical Investigation**, v. 104, p. 1257-1264, 1999.
- ZECCHIN, H. G.; CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J. A. Mecanismos Moleculares de Resistência à Insulina na Síndrome Metabólica. **Revista da Sociedade de Cardiologia**, v. 4, p. 574-589, 2004.
- ZIERATH, J. R. Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 93, n. 2, p. 773-781, 2002.

Recebido em: 14 de abril de 2014

Aceito em: 25 de julho de 2014