12RLS
73/09
Pasta 03

Exercício físico, resistência à insulina e diabetes melito: efeitos agudos e crônicos, cuidados necessários

Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz, Crivaldo Gomes Cardoso Junior, Vanessa Aparecida Fávero Bisquolo

Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora — Escola de Educação Física e Esporte — Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência: Av. Prof. Mello Moraes, 65 — Butantã — CEP 05508-900 — São Paulo — SP

O diabetes melito do tipo II é uma doença que se caracteriza pela presença da resistência à insulina, ou seja, por um defeito na ação da insulina sobre a captação da glicose plasmática pelas células, principalmente as musculares. A ação da insulina se faz por meio da ligação desse hormônio a um receptor, o que gera uma cadeia de reações intracelulares, resultando na translocação dos transportadores de glicose para a membrana e no transporte da glicose para dentro da célula. Na resistência à insulina, defeitos em diferentes pontos dessa via podem estar envolvidos. Entretanto, a execução de uma única sessão de exercício físico aumenta a captação de glicose durante o exercício, pelo aumento da sensibilidade à insulina e da captação de glicose não-dependente de insulina, e, além disso, após o exercício, a sensibilidade à insulina continua elevada por até 48 horas. Esse aumento de captação de glicose resulta na redução da glicemia em diabéticos controlados, mas pode gerar quadros de hipo ou hiperglicemia em diabéticos em uso de insulina, de modo que, nesses casos, alguns cuidados precisam ser tomados. O treinamento físico regular também aumenta expressivamente a sensibilidade à insulina, ajudando na prevenção e no tratamento do diabetes melito do tipo II. Os mecanismos envolvidos no efeito sensibilizador do exercício ainda não estão totalmente esclarecidos, mas o tipo de exercício que comprovadamente apresenta esse efeito é o exercício aeróbio. Assim, a prática regular de exercícios deve ser recomendada para indivíduos diabéticos e com risco de desenvolver diabetes, como obesos e filhos de diabéticos.

Palavras-chave: diabetes melito, exercício, resistência à insulina.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;5(supl A):16-27)

RSCESP (72594)-1264

INTRODUÇÃO

O diabetes melito do tipo II é uma doença que se caracteriza pela presença da resistência à insulina, ou seja, de uma ação deficiente desse hormônio. No início da década de 90, essa doença atingia 7,6% da população brasileira, sendo mais prevalente na população idosa (17,4% entre 60 e 69 anos)[1].

Além dos riscos à saúde inerentes à própria condição diabética (hipoglicemia e hiperglicemia), a presença dessa doença promove uma série de lesões em outros sistemas, como nefropatia, retinopatia, neuropatia e angiopatia. Essa doença também é considerada um dos principais fatores de risco das doenças cardio-

12C

vasculares[2].

Assim, é evidente que a alta prevalência e os efeitos deletérios à saúde que essa doença provoca a tornam um grande problema de saúde pública, fazendo com que sua detecção, sua prevenção e seu tratamento tenham papel fundamental em nossa sociedade. É por esse motivo que métodos de prevenção e tratamento eficientes e de baixo custo têm sido procurados.

Nesse contexto, os exercícios físicos são recomendados como úteis para o tratamento não-medicamentoso dessa doença[3]. Para se obter maiores benefícios com menores riscos, porém, é importante que os profissionais da área de educação física que vão atuar com esses pacientes tenham conhecimentos atualizados, que devem abranger a fisiopatologia da doença, os efeitos agudos e crônicos do exercício sobre os mecanismos da doença, e os riscos envolvidos nessa prática.

Este artigo tem por objetivo discutir os aspectos mencionados anteriormente, justificando a utilização segura da prática regular de exercícios físicos na prevenção e no tratamento do diabetes melito do tipo II.

AÇÃO NORMAL DA INSULINA

A insulina é um hormônio produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans, localizadas no pâncreas. Sua liberação é estimulada por diversos fatores metabólicos, sendo o aumento da concentração plasmática de glicose o estímulo mais importante. Além disso, essa liberação é estimulada pelo sistema nervoso parassimpático e inibida pelo simpático[4].

A insulina possui uma série de funções anabólicas, agindo sobre o armazenamento de energia em diversos tecidos, principalmente fígado, músculo e tecido adiposo[4]. No fígado, a insulina aumenta a captação de glicose, a glicogênese e a lipogênese, e reduz a glicogenólise e a gliconeogênese[5]. Na musculatura esquelética, o principal papel da insulina é aumentar a captação e o metabolismo da glicose, aumentando principalmente a formação do glicogênio muscular[5]. Além disso, estimula o metabolismo protéico muscular, aumentando a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas. No tecido adiposo, a insulina estimula a formação de triglicérides. Apesar dos inúmeros efeitos da insulina nos diferentes tecidos, neste texto será abordado, principalmente, seu efeito no metabolismo muscular de carboidratos.

Os mecanismos de atuação da insulina são bastante complexos e não estão totalmente esclarecidos[6] (Fig. 1). Na musculatura esquelética, para que a insulina exerça suas funções, ela precisa se ligar a um receptor específico. Após a ligação, observa-se a fosforilação da porção tirosina-quinase do receptor, o que culmina com a autofosforilação e a internalização do receptor. Essa fosforilação inicia uma cadeia de reações pós-receptor, cujas etapas não são totalmente conhecidas. Uma possível via é que o receptor ativado fosforile os substratos do receptor de insulina (IRS1 e IRS2), criando sítios de reconhecimento, que ativam o fosfatidilinositol 3 quinase (PI3-quinase), que, por sua vez, ativa uma série de substâncias, entre as quais a serina-treonina quinase (Akt) e as isoformas atípicas da proteína quinase C (PKC zeta e lâmbida). Essas reações resultam na translocação das vesículas que contêm os transportadores de glicose intracelulares para a membrana. No tecido muscular, os principais transportadores de glicose são os GLUT4, que, ao chegar à membrana, são expostos e fazem o transporte de glicose por difusão facilitada. Uma vez dentro da célula muscular, a glicose será imediatamente transformada em glicose-6-fosfato (glicose-6P), que poderá ser metabolizada oxidativamente (ciclo de Krebs), produzindo energia, CO_2 e água, ou metabolizada pela via não-oxidativa (glicogênese, glicólise anaeróbia ou via das pentoses). Em situações de repouso, a insulina estimulará, principalmente, o metabolismo não-oxidativo da glicose, aumentando a atividade da glicogênio-sintase e, conseqüentemente, a formação de glicogênio muscular[5].

RESISTÊNCIA À INSULINA

Em algumas situações, a ação da insulina na captação de glicose pode estar reduzida, ou seja, a concentração normal desse hormônio gera uma resposta fisiológica menor que a normal. Esse quadro caracteriza a resistência à insulina, que pode ser gerada pela diminuição da sensibilidade (reposta submáxima) e/ou da responsividade (resposta máxima) à insulina.

A resistência à insulina é observada em vários quadros patológicos ligados ao metabolismo de carboidratos, como a intolerância à glicose e o diabetes[7]. Nesse sentido, observa-se que os indivíduos intolerantes à glicose são mais re-

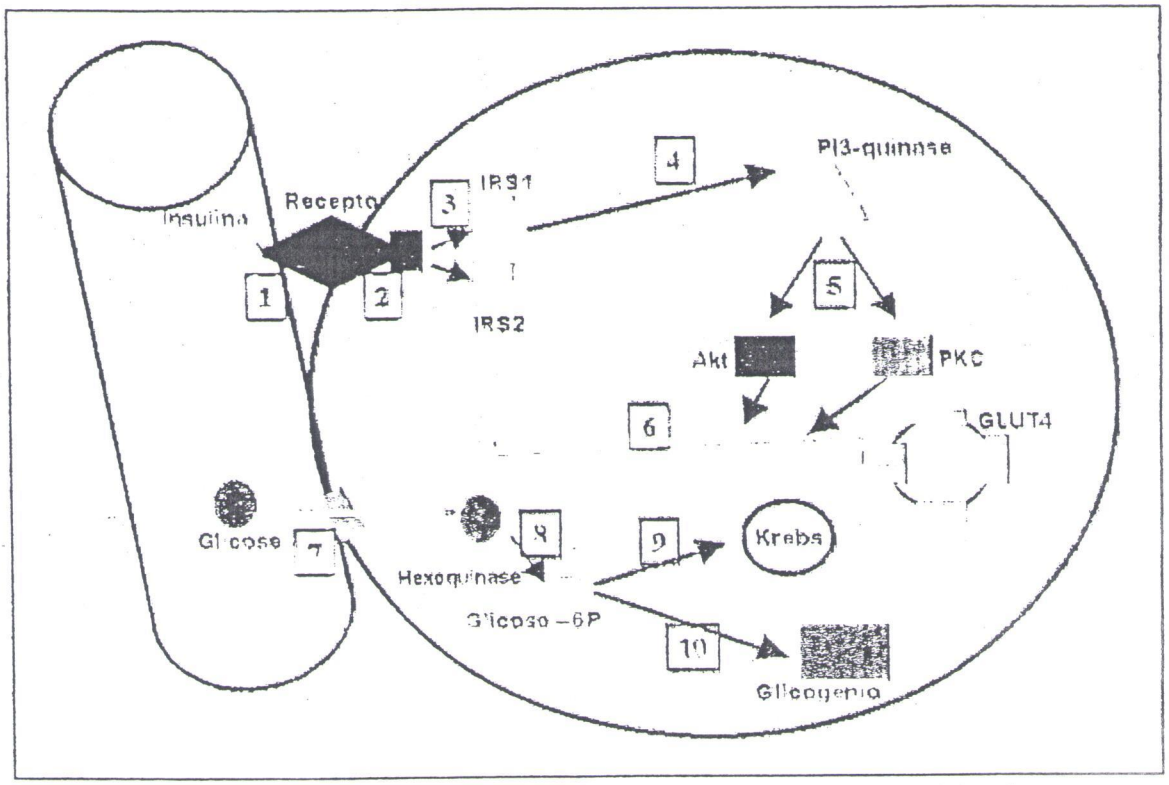


Figura 1. Possíveis mecanismos de sinalização e de ação da insulina: 1) ligação da insulina ao receptor; 2) autofosforilação do receptor; 3) ativação da IRS1 e IRS2; 4) ativação da PI3-quinase; 5) ativação da Akt e PKC; 6) translocação do GLUT4 para a membrana; 7) captação da glicose por difusão facilitada; 8) transformação da glicose em glicose-6-fosfato; 9) metabolismo oxidativo da glicose; 10) metabolismo não-oxidativo da glicose.

sistentes à insulina que os com tolerância normal, e que os diabéticos apresentam resistência maior ainda. Mesmo na população com tolerância normal à glicose, porém, é possível identificar a resistência à insulina em níveis tão altos quanto em diabéticos, sugerindo que a resistência à insulina não é o fator causal único do diabetes. De fato, quando existe a resistência à insulina o organismo compensa essa resistência com o aumento da secreção de insulina (hiperinsulinemia compensatória). Weyer e colaboradores[8], estudando o desenvolvimento do diabetes nos índios Pima, verificaram que os que se tornavam diabéticos no futuro possuíam resistência à insulina exacerbada e secreção de insulina diminuída. Assim, o diabetes do tipo II é uma doença multifatorial, que se desenvolve a partir da presença da resistência à insulina não compensada pelo aumento da produção desse hormônio pelas células beta, havendo, portanto, falha na ação e na produção de insulina.

Embora a resistência à insulina seja observada no organismo como um todo, sabemos que a maior parte do metabolismo da glicose estimulado pela insulina ocorre nos músculos[5], de modo que a resistência à insulina se instala nesse tecido. Os fatores responsáveis pelo desenvolvimento da resistência à insulina podem ser vários e, muitas vezes, agem associados. A redução do fluxo sanguíneo muscular pode levar à resistência à insulina, por diminuir a exposição da insulina a seu receptor. A redução do número ou da atividade dos receptores de insulina também pode estar relacionada à resistência, mas parece improvável, pois a ação máxima desse hormônio é conseguida com a ocu-

pação de poucos receptores. Os defeitos pós-receptores, ou seja, na via de sinalização da insulina, têm sido estudados em animais transgênicos, e, embora alguns desses defeitos (redução de IRS1, redução da PI-3 quinase) possam ser associados à resistência à insulina, sua real implicação ainda não está totalmente esclarecida[6]. Quanto aos transportadores de glicose, sabe-se que a redução da quantidade de GLUT4 no músculo não é necessária para o quadro de resistência à insulina, visto que indivíduos resistentes à insulina, como obesos e diabéticos, possuem quantidade de GLUT4 normal nos músculos[6]. Quanto ao metabolismo da glicose após sua captação, é importante ressaltar que, nos quadros de resistência à insulina, é o metabolismo não-oxidativo (glicogênese) da glicose que está reduzido, em decorrência da diminuição da atividade da enzima glicogênio-sintase. Além dos mecanismos intracelulares que podem levar à resistência à insulina, algumas alterações metabólicas que acompanham esse quadro também podem auxiliar, aumentando ainda mais a resistência[6]. Entre elas podemos destacar a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e o aumento dos ácidos graxos livres circulantes.

Dessa forma, fica evidente que a causa da resistência à insulina pode estar relacionada a diversos fatores. A presença dessa resistência gera a hiperinsulinemia compensatória, que consegue manter a glicemia normal. Quando isso não ocorre de forma satisfatória, surge o quadro de intolerância à glicose, que pode evoluir para o diabetes do tipo II. Essa doença pode se agravar até o momento que as células beta entram em falência e a produção de insulina cai vertiginosamente, passando a haver a necessidade do uso de insulina exógena[7].

EFEITOS AGUDOS DO EXERCÍCIO NA AÇÃO DA INSULINA

Os efeitos agudos do exercício referem-se ao que acontece durante e após uma única sessão de exercício. Durante o exercício, a necessidade energética é suprida, principalmente, pelo metabolismo de carboidratos e lipídeos, de modo que, durante o exercício, ocorre aumento expressivo da captação de glicose sanguínea pelo músculo ativo[9-11]. Esse aumento é mediado por duas vias:

— aumento da captação de glicose dependente de insulina, ou seja, para uma mesma dose de insulina, a captação de glicose é maior durante o exercício do que sem exercício, caracterizando aumento da sensibilidade à insulina durante o exercício[11];
— aumento da captação de glicose não-dependente de insulina, ou seja, a própria contração muscular favorece a entrada de glicose nas células, mesmo na ausência de insulina[11].

Apesar de a captação de glicose aumentar durante o exercício, em indivíduos saudáveis, esse aumento não se reverte em queda da glicemia, pois ele é compensado pelo aumento da produção hepática de glicose[9] (Fig. 2A). Assim, durante a execução de uma sessão de exercício, as alterações hormonais, como a diminuição da secreção de insulina e o aumento da concentração dos hormônios contra-reguladores (glucagon, epinefrina, cortisol, hormônio de crescimento), estimulam a glicogênese e gliconeogênese hepática, aumentando a liberação de glicose pelo fígado e mantendo a glicemia normal. Entretanto, em indivíduos com diabetes do tipo II controlados, a execução aguda de uma sessão de exercício pode levar à redução[10] e, talvez, à normalização da glicemia (Fig. 2B). Nessa população, os níveis mais altos de insulina e glicemia aumentam ainda mais a captação tanto dependente de insulina como não-dependente de insulina durante o exercício. Por outro lado, a insulinemia elevada não permite que a produção hepática de glicose aumente tanto, o que resulta na redução da glicemia. Cabe ressaltar, entretanto, que em indivíduos diabéticos descompensados, com glicemia e cetose altas, a execução do exercício pode prejudicar ainda mais o controle glicêmico[12] (Fig. 2C). Isso pode acontecer nos diabéticos que fazem uso de insulina exógena e que, por algum motivo, estejam com baixos níveis desse hormônio durante a execução do exercício. Nesses pacientes, a captação de glicose pelo músculo aumentará pouco durante o exercício e, além disso, a produção hepática de glicose estará muito aumentada, em decorrência da falta da inibição promovida pela insulina. Dessa forma, haverá aumento da glicemia e, conseqüentemente, da cetose, podendo causar prejuízos para esse diabético. Nos indivíduos diabéticos que fazem uso da insulina exógena e que vão se exercitar no momento em que os níveis plasmáticos de insulina estão elevados, também existe risco iminente de hipoglicemia. Nessa situação, os altos

níveis de insulina levarão à captação aumentada de glicose pelo músculo e à inibição da produção hepática de glicose, o que pode resultar em hipoglicemia[13] (Fig. 2D).

Diante do exposto, fica claro que, em diabéticos do tipo II que não fazem uso de insulina exógena e que estão controlados, a execução aguda de exercícios não traz riscos imediatos e ajuda a controlar a glicemia. Em diabéticos descontrolados ou que fazem uso de insulina exógena, porém, alguns cuidados devem ser tomados antes, durante e após o exercício para evitar a hipo ou a hiperglicemia. As recomendações do American College of Sports Medicine[3] para esses cuidados estão reproduzidas na Tabela 1.

Além do aumento da captação de glicose durante a execução do exercício, diversos estudos[14-20] têm demonstrado que, após a finalização do exercício, a sensibilidade à insulina permanece elevada (Fig. 3), o que evidencia o efeito agudo benéfico para indivíduos resistentes à insulina. De fato, Mikines e colaboradores[18] verificaram que esse aumento pode durar até 48 horas. Esses resultados explicam o fato de, algumas vezes, a hipoglicemia ser observada após e não durante a execução do exercício em diabéticos que tomam insulina exógena, o que torna importante o cuidado pós-exercício nessa população.

Apesar de o aumento da sensibilidade à insulina com o exercício já estar bem determinado, a magnitude e a duração desse efeito são bastante variáveis. Além disso, alguns autores[21] não conseguiram observar esse efeito. Essa controvérsia pode ter ocorrido por causa de algumas diferenças entre os protocolos de exercício empregados nos estudos, o que permite discutir qual o exercício que possui maior efeito sensibilizador.

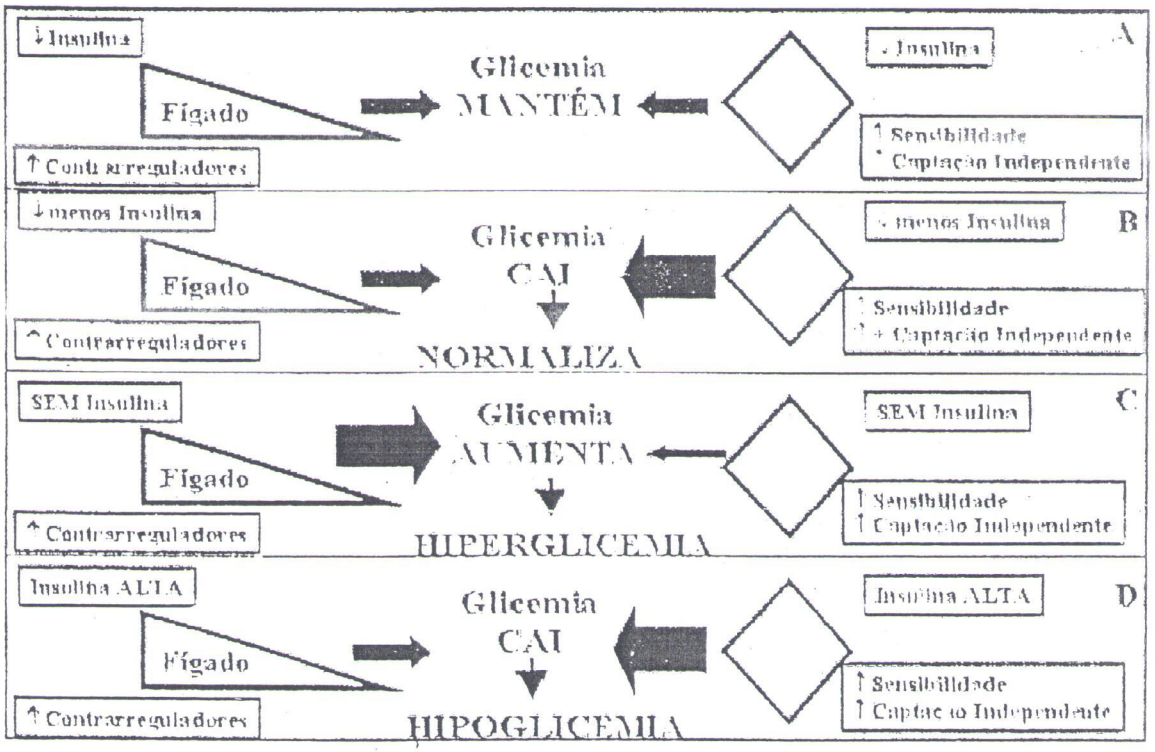


Figura 2. Comportamento metabólico durante o exercício no indivíduo normal (painel A), no diabético do tipo II controlado (painel B), no diabético com falta de insulina (painel C) e no diabético com excesso de insulina (painel D).
↑= aumenta, ↓= diminui.

Tabela 1. Cuidados a serem tomados antes, durante e após a execução de exercícios físicos por portadores diabéticos.

A. Medir a glicemia antes, durante e após o exercício:
   1. Acima de 300 mg/dl não deve fazer exercício.
   2. Entre 200 mg/dl e 300 mg/dl é interessante o acompanhamento médico.
   3. Entre 80 mg/dl e 200 mg/dl é o ideal para o exercício.
   4. Menor que 80 mg/dl, tomar cuidados como alimentação prévia.
B. Alimentar-se antes e após o exercício:
   1. Ingerir 20 g a 30 g de carboidrato para cada 30 minutos de exercício.
C. Controle da insulina:
   1. Evitar exercitar-se nos picos de ação da insulina.
   2. Reduzir a dosagem de insulina nos dias de exercício (50% a 90%, em acordo com o médico).
   3. Evitar aplicar a insulina na musculatura a ser exercitada.
D. Cuidados adicionais:
   1. Não se exercitar sozinho.
   2. Ficar alerta para sintomas de hipoglicemia.
   3. Ter o material de emergência.
   4. Outros cuidados quando houver complicações do diabetes.

Richter e colaboradores[19] observaram que, após uma única sessão de exercício, a sensibilidade à insulina está aumentada em toda a massa muscular; entretanto, esse aumento é maior na musculatura utilizada durante o exercício. Além disso, Brambrick e colaboradores[15] verificaram que o efeito sensibilizador é maior quando maior massa muscular é exercitada. Esses dados sugerem que para se obter o efeito sensibilizador uma grande massa muscular deve ser exercitada.

Aumento da sensibilidade à insulina tem sido observado após exercícios aeróbios de diferentes intensidades. A comparação entre duas intensidades diferentes (50% e 75% VO_2max) tem levado a resultados conflitantes. Para Braun e colaboradores[16], as duas intensidades promoveram aumentos semelhantes da sensibilidade à insulina, enquanto para Ben-Ezra e colaboradores[14] apenas o exercício mais intenso apresentou esse efeito.

Quanto ao tipo de exercício, a maior parte dos estudos[14-16, 19, 20] utilizou o exercício aeróbio, que se mostrou eficaz. Por outro lado, um único trabalho que analisou o efeito do exercício resistido[22] verificou diminuição da sensibilidade à insulina após sua realização. Portanto, pelos dados atuais, apenas o exercício aeróbio aumenta a sensibilidade à insulina após sua realização.

Diante do exposto, o melhor exercício físico para aumentar agudamente a sensibilidade à insulina é o exercício aeróbio realizado com grande massa muscular e maior intensidade.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da sensibilidade à insulina pelo exercício físico agudo ainda não estão bem esclarecidos. Com relação ao processo de sinalização da ação da insulina, Koval e colaboradores[23] observaram aumento da fosforilação do receptor de insulina, mas não da atividade da IRS1 e da PI3-quinase. Por outro lado, Chibalin e colaboradores[24] não observaram aumento da atividade do receptor de insulina com o exercício, mas verificaram aumento da IRS2 e da atividade da PI3-quinase ligada a IRS1 e IRS2. Quanto à atividade da Akt, os estudos não têm observado mudança em sua atividade basal[20, 24], mas há aumento de sua ativação pela insulina após o exercício[20]. Quanto aos transportadores de glicose, o exercício aumenta o número de GLUT4 na membrana (Kennedy), aumentando a atividade desses transportadores apenas por curto período[17]. Além disso, embora o GLUT4 seja a principal via de transporte de glicose induzida pelo exercício, esse exercício estimula também o transporte de glicose por outras vias independentes do GLUT4[25]. Após o exercício, a glicose captada é direcionada principalmente para o metabolismo não-oxidativo, visto que o exercí-

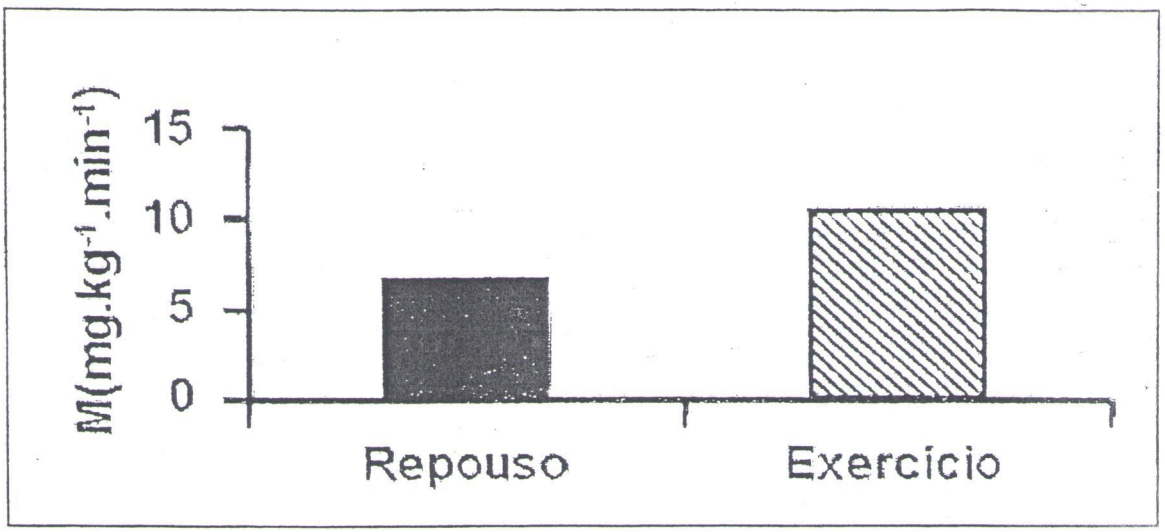


Figura 3. Taxa de metabolização de glicose (M) medida pelo clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico em indivíduo saudável. Essa medida foi realizada 90 minutos após período de repouso e após sessão de exercício (cicloergômetro, 45 min, 50% VO_2max).

cio reduz o glicogênio muscular e aumenta a atividade da glicogênio-sintase[19, 26].

EFEITOS CRÔNICOS DO TREINAMENTO FÍSICO

Além dos efeitos imediatos do exercício físico, é importante discutir quais são as adaptações crônicas produzidas pelo treinamento físico regular nas ações da insulina.

Considerando-se os dados epidemiológicos, sabe-se que indivíduos mais ativos têm menor chance de desenvolver diabetes[27]. Indivíduos que gastam mais de 2.000 kcal/semana em atividades físicas têm risco 32% menor de se tornarem diabéticos que aqueles que gastam menos de 500 kcal/semana.

Estudos observacionais também têm demonstrado que atletas e indivíduos ativos têm maior sensibilidade à insulina que sedentários[28-30] (Fig. 3). De fato, parece existir uma relação inversa entre VO_2max (índice de condição física) e resistência à insulina[30], de modo que os indivíduos com melhor condição física apresentam menor resistência à insulina.

Quanto aos estudos experimentais, tem sido amplamente demonstrado que o treinamento físico aumenta a sensibilidade à insulina. Esse efeito foi observado: a) em homens e mulheres, jovens e idosos saudáveis[31]; b) em indivíduos com resistência à insulina e glicemia normal, filhos de diabéticos[26], intolerantes à glicose[32] e obesos[33]; e c) em indivíduos diabéticos[34].

Quanto ao controle diabético, Kelley e Goodpaster[35] revisaram a literatura e verificaram que, na maioria dos estudos, o treinamento físico diminuiu em aproximadamente 0,5% a 1,0% a hemoglobina glicada, o que é considerado adequado pelas agências reguladoras (como o FDA) para a adoção dessa conduta no tratamento do diabetes.

Assim, esses dados demonstram que o treinamento físico melhora a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico em diferentes populações, agindo na prevenção e no tratamento do diabetes (Fig. 4). Cabe, ainda, ressaltar que esses efeitos benéficos podem resultar na diminuição (dose ou número) e/ou na eliminação dos medicamentos necessários para o controle dos diabéticos do tipo II, tanto para os que fazem uso da insulina como para os que só utilizam hipoglicemiantes orais[36].

É muito importante ressaltar que os efeitos benéficos do exercício são perdidos com o falta de treino, o que já se observa em torno de três dias após sua interrupção, especialmente se a dieta não for controlada nesse período[29].

Entretanto, para se sejam obtidos os maio-

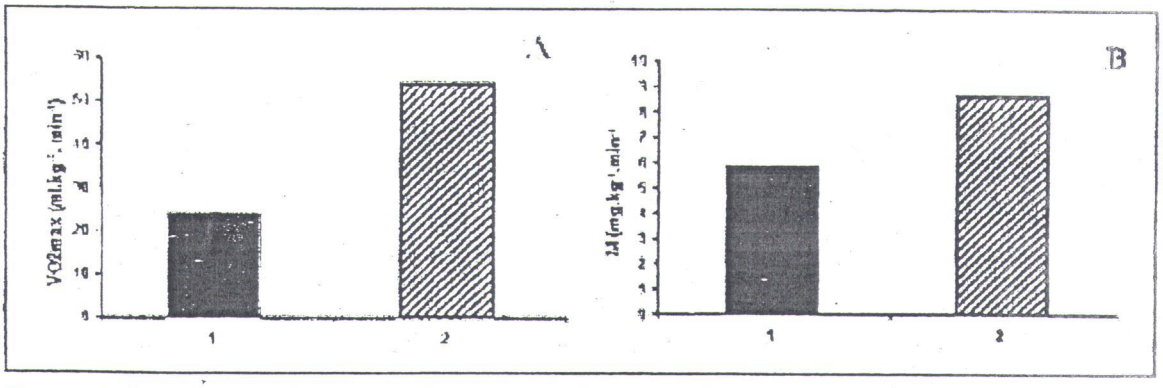


Figura 4. Consumo máximo de oxigênio (painel A) e taxa de metabolização de glicose (painel B) medidos em dois indivíduos saudáveis.

res efeitos do treinamento físico, é necessário estabelecer-se quais as características do treinamento físico (tipo, intensidade, duração e freqüência) que o tornam mais benéfico para o diabético.

Com relação ao tipo de treinamento físico, os aeróbios comprovadamente aumentam a sensibilidade à insulina, melhorando assim o quadro do diabetes do tipo II. De fato, Bogardus e colaboradores[32] e Krotkiewsk e colaboradores[34] verificaram que o treinamento aeróbio aumenta a sensibilidade à insulina e diminui a secreção de insulina de repouso e pós-prandial. Outros estudos, embora não tenham verificado aumento da sensibilidade à insulina, observaram diminuição da quantidade de hemoglobina glicada[37], dos níveis plasmáticos de glicose de repouso[37] e pós-prandial[34], e dos níveis plasmáticos de insulina de repouso[32, 34, 37] e pós-prandial[34].

Em contrapartida, o efeito do treinamento resistido no controle do diabetes do tipo II ainda é incerto. Isso pode ser explicado pelo escasso número de estudos. Eriksson e colaboradores[38] verificaram que, após treinamento resistido (em forma de circuito), não houve modificação na sensibilidade à insulina e no controle da glicemia e da secreção de insulina. Contrariamente, Honkola e colaboradores[39] verificaram diminuição de 0,5% da hemoglobina glicada e Smutok e colaboradores[40], diminuição dos níveis plasmáticos de glicose pós-prandial. Comparando o treinamento aeróbio com o resistido, Smutok e colaboradores[40] verificaram que ambos são igualmente eficientes.

Quanto à intensidade ideal de treinamento físico, Lynch e colaboradores[41] verificaram que a intensidade maior ou igual a 5,5 METs diminui a incidência de diabetes. Além disso, estudos experimentais[42] verificaram que exercícios mais intensos são mais efetivos para o aumento da sensibilidade à insulina. Dessa forma, em relação à intensidade, exercícios mais intensos parecem trazer efeitos maiores.

Outra característica bastante importante para o controle do diabetes é a duração da sessão do exercício. Nesse sentido, alguns estudos[34, 37] verificaram que o exercício de longa duração reduz a hemoglobina glicada e que, a partir de 20 minutos, essa redução passa a ser associada a aumento da sensibilidade à insulina[32, 34].

Além das características citadas, a freqüência com que são realizadas as sessões do treinamento também pode ser um fator determinante para o sucesso dessa terapia. Entretanto, apesar de efeitos benéficos já serem observados com a freqüência de 3 sessões por semana, não existem estudos comparando diferentes freqüências de treinamento.

Assim, os exercícios aeróbios de intensidade moderada, longa duração e freqüência de 3 sessões semanais podem aumentar a sensibilidade à insulina e ajudar no controle do diabetes. Além disso, os exercícios resistidos também têm apresentado resultados satisfatórios, embora com as características de número de série, repetições e intensidade adequadas.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da sensibilidade à insulina pelo treinamento físico regular ainda não estão bem esclarecidos. Alguns autores[28] têm demonstrado que o indivíduo treinado apresenta aumento do fluxo san-

guíneo muscular induzido pela insulina maior que o indivíduo que não treina, o que possibilitaria maior fornecimento de insulina para a musculatura. Além disso, tem sido relatado que a agregação da insulina ao receptor está aumentada após o treinamento físico[43]. Com relação ao processo de sinalização da ação da insulina, existem muitas dúvidas e os dados obtidos são conflitantes. Chibalin e colaboradores[24] observaram aumento da atividade do receptor de insulina, da IRS1, da PI3-quinase e da Akt após treinamento físico, enquanto Christ e colaboradores[44] não observaram modificações. Quanto aos transportadores de glicose, a maioria dos estudos verificou aumento significativo da expressão gênica e do número de GLUT4 na membrana após treinamento físico[31, 44, 45], sendo a via mais comprovada para explicar o aumento da sensibilidade à insulina após o treinamento físico. Além do número, a atividade dos transportadores também é aumentada pelo treinamento[45]. Outro aspecto importante é que o treinamento físico aumenta o metabolismo não-oxidativo da glicose pelo aumento da atividade da enzima glicogênio sintase[26].

PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO DIABETES

Segundo o American College of Sports Medicine[3], a prescrição de exercícios nessa população deve ser:

— Tipo: exercícios aeróbios, com grandes grupos musculares, como caminhada/corrida, ciclismo, natação, etc.
— Freqüência: 2 a 6 sessões semanais (maior freqüência para obesos).
— Duração: de 20 a 60 minutos (maior duração para obesos).
— Intensidade: moderada, ou seja, 50% a 70% da freqüência cardíaca de reserva para sedentários e 60% a 85% da freqüência cardíaca de reserva para condicionados. Para obesos, deve-se manter 50% a 70% da freqüência cardíaca de reserva e aumentar a duração e a freqüência semanal. A intensidade de treinamento pode ser calculada pela freqüência cardíaca (FC) de treino, a partir da fórmula:

$$FC\ treino = (FC\ máxima - FC\ repouso) \times \% + FC\ repouso$$

A freqüência cardíaca máxima deve ser, preferencialmente, medida em um teste ergométrico máximo ou, na impossibilidade deste, calculada pela fórmula 220 - idade. O teste é obrigatório para diabéticos cardiopatas, em que a prescrição deve ser considerada para cardiopatas. O teste também é recomendado para diabéticos que façam uso de betabloqueadores, em decorrência de hipertensão concomitante. O teste é altamente recomendado para diabéticos com outros fatores de risco coronário associados.

O treinamento aeróbio deve ser complementado com o treinamento resistido, visando à melhora da resistência muscular localizada.

CONCLUSÕES

Os aspectos apresentados neste artigo demonstram que a insulina possui ações anabólicas extremamente importantes para o organismo. Dessa forma, quando essas ações estão prejudicadas, o que se verifica no quadro de resistência à insulina, o organismo lança mão de diversos recursos para compensar o problema, como o aumento da secreção de insulina. Quando essa hiperinsulinemia não é suficiente para compensar a resistência, porém, desenvolve-se o quadro de diabetes melito do tipo II.

Nesse contexto, a prática regular de exercícios físicos (treinamento físico) desempenha papel importante por aumentar a sensibilidade à insulina, combatendo diretamente a causa do diabetes do tipo II e ajudando no controle glicêmico. Assim, essa prática pode ser empregada para prevenir e tratar essa doença, o que justifica sua inclusão como parte do tratamento não-medicamentoso. O exercício mais estudado em relação a esses benefícios é o exercício aeróbio, envolvendo grande massa muscular, longa duração, intensidade moderada e freqüência mínima de 3 sessões semanais. Os exercícios resistidos também parecem possuir efeito benéfico, mas precisam ser mais bem investigados.

Cabe ressaltar, entretanto, que, como a realização aguda do exercício também aumenta a sensibilidade à insulina e a captação de glicose, o profissional que está supervisionando a realização do exercício deve conhecer seus efeitos metabólicos imediatos, principalmente em indivíduos que fazem uso de insulina exógena, em que alguns cuidados devem ser tomados para que se evitem quadros de hipo ou hiperglicemia.

PHYSICAL EXERCISE, INSULIN RESISTANCE, AND DIABETES MELLITUS: ACUTE AND CHRONIC EFFECTS, SPECIAL PRECAUTIONS

CLÁUDIA LÚCIA DE MORAES FORJAZ, CRIVALDO GOMES CARDOSO JUNIOR, VANESSA APARECIDA FÁVERO BISQUOLO

Diabetes mellitus type II is a disease characterized by the presence of insulin resistance, which means that insulin induced glucose uptake is blunted, especially, in muscle cells. Insulin action begins with the binding of this hormone to its receptor, which promotes many intracellular reactions that result in the translocation of glucose transporters to the cell membrane, and consequently, in glucose uptake. Defects in many points of this signalization pathway may be responsible for insulin resistance. On the other hand, a single bout of exercise increases glucose uptake during its execution, by the enhancement of insulin sensitivity and of insulin-independent glucose uptake. Moreover, insulin sensitivity remains elevated for 48 hours after exercise. This increased glucose uptake results in a decrease of glycemia in controlled diabetic subjects, but can lead to hypo or hyperglycemia in diabetic patients that uses exogenous insulin. Thus, in these subjects, some cautions need to be taken before exercise sessions. Regular physical training also increases insulin sensitivity, which helps type II diabetes prevention and treatment. The mechanisms involved in the effects of exercise increasing insulin sensitivity are not totally known, but the type of exercise that surely produces these effects is the aerobic exercise. Thus, regular exercise practice must be recommended to diabetic patients and people with insulin resistance, such as obese subjects and diabetic's offsprings.

Key words: diabetes mellitus, physical exercise, insulin resistance.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;5(supl A):16-27)

RSCESP (72594)-1264

REFERÊNCIAS

1. Malebi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian cooperative group on the study of diabetes prevalence. Diabetes Care 1992;15:1509-16.
2. World Health Organization. Diabetes Mellitus. Disponível em www.who.int\inf-fs\en\fact138.html. Acesso em 18 mar 2001.
3. American College of Sports and Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Phyladelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
4. Migliorini RH. O pâncreas endócrino. In: Aires MM. Fisiologia. Rio de Janeiro: Ed. Koogan; 1991.
5. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wharen J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. Diabetes 1981;30:1000-7.
6. Ryder JW, Gilbert M, Zierath JR. Skeletal muscle and insulin sensitivity: pathophysiological alterations. Frontiers in Bioscience 2001;6:154-63.
7. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
8. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest

1999;104:787-94.
9. Cooper DM, Barstow TJ, Bergner A, Paul Lee WN. Blood glucose turnover during high- and low-intensity exercise. Am J Endocrinol 1989;257:E405-E412.
10. Kang J, Kelley DE, Robertson RJ, Goss FL, Suminski RR, Utter AL, et al. Substrate utilization and glucose turnover during exercise of varying intensities in individuals with NIDDM. Med Sci Sports Exerc 1999;31:82-9.
11. Wasserman DH, Geer RJ, Rice DE, Bracy D, Flakoll PJ, Brown LL, et al. Interaction of exercise and insulin action in humans. Am J Physiol1991;260:E37-E45.
12. Wharen J, Hagenfeldt L, Felig P. Splanchnic and leg exchange of glucose, amino acids and free acids during exercise in diabetes mellitus. J Clin Invest 1975;55:1303-11.
13. Lawrence RD. The effect of exercise on insulin action in diabetes. Br Med J 1926;1:648-52.
14. Ben-Ezra VIC, Jankowski C, Kendrick K, Nichols D. Effect of intensity and energy expenditure on postexercise insulin response in women. J Appl Physiol 1995;79:2029-34.
15. Brambrick JK, Fluckey JD, Hickey MS, Craig BW. Influence of muscle mass and work on post-exercise glucose and insulin responses in young untrained subjects. Acta Physiol Scand 1997;161:371-7.
16. Braun B, Zimmermann MB, Kretchmer N. Effects of exercise intensity on insulin sensitivity in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Appl Physiol 1995;78: 300-6.
17. Goodyear LJ, Hirshman MF, King PA, Horton ED, Thompson CM, Horton ES. Skeletal muscle plasma membrana glucose transport and glucose transporters after exercise. J Appl Physiol 1990;68:193-8.
18. Mikines KJ, Sonne B, Farrel PA, Tronier B, Galbo H. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. Am J Physiol 1988;254:E248-E259.
19. Richter EA, Mikines KJ, Galbo H, Kiens B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. J Appl Physiol 1989;66:876-85.
20. Thorrel A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski, Dufresne SD, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. Am J Physiol 1999;277:E733-E741.
21. Forjaz CLM, Ramires PR, Tinucci T, Ortega KC, Salomão HEH, Ignês EC, et al. Postexercise responses of muscle sympathetic nerve activity and blood flow to hyperinsulinemia in humans. J Appl Physiol 1999;87: 824-9.
22. Fluckey JD, Ploug T, Galbo H. Attenuated insulin action on glucose uptake and transport in muscle following resistance exercise in rats. Acta Physiol Scand 1999;167:77-82.
23. Koval JA, Maezono K, Patti ME, Pendergrass M, DeFronzo RA, Mandarino LJ. Effects of exercise and insulin on insulin signaling proteins in human skeletal muscle. Med Sci Sport Exerc 1999;31:998-1004.
24. Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, Song XN, Galuska D, Krook A, et al. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin receptor substrates 1 and 2. Appl Biol Sci 2000;97:38-43.
25. Ryder JW, Kawa Y, Galuska D, Fahlman R, Wallberg-Heriksson H, Charron MJ, et al. Postexercise glucose uptake and glycogen synthesis in skeletal muscle from GLUT-4 deficient mice. FASEB J 1999;13:2246-56.
26. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, et al. Increased glucose transport phosphorilation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin resistance subjects. N Engl J Med 1996;335:1357-62.
27. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1991;325:147-52.
28. Hardin DS, Azzarelli B, Edwards J, Wigglesworth J, Maianu L, Brechtel G, et al. Mechanisms of enhanced insulin sensitivity in endurance trained athletes: effects of blood flow and differential expression of GLUT-4 in skeletal muscle. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2437-46.
29. LeBlanc J, Tremblay A, Richard D, Nadeau A. Daily variations of plasma glucose and insulin in physically-trained and sedentary subjects. Metabolism 1983;32:552-7.
30. Sato Y, Hayamizu S, Yamamoto C, Ohkuwa Y, Yamanouch K, Sakamoto M. Improved insulin sensitivity in carbohydrate and lipid metabolism after physical training. Int J Sports Med 1986;7:307-10.

31. Cox JH, Cortright RN, Dohm GL, Houmard JA. Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. J Appl Physiol 1999;86:2019-25.
32. Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, Wolfe RR, Horton ES, Sims EA. Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 1984;33:311-8.
33. Després JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Lupien PJ, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. Am J Physiol 1991;261:E159-E167.
34. Krotkiewisk M, Lonnroth P, Mandroukas K, Wroblewski Z, Rebuffe-Scrive M, Holm G, et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1985;28:881-90.
35. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. Med Sci Sports Exerc 2001;33(6):S495-S501.
36. Fujinuma H, Abe R, Yamazaki T, Seino H, Kikuchi H, Hoshino T, et al. Effects of exercise training on doses of oral agents and insulin. Diabetes Care 1999;22:1754-5.
37. Uusitupa MI. Early lifestyle intervention in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Ann Med 1996;28:445-9.
38. Eriksson J, Tuominen J, Valle T. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? Horm Metab Res 1998;30:37-41.
39. Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. Acta Diabetol 1997;34:245-8.
40. Smutok MA, Reece C, Kokkinos PF, Farmer CM, Dawson PK, DeVane J, et al. Effects on exercise training modality on glucose tolerance in men with abnormal glucose regulation. Int J Sports Med 1994;15:283-9.
41. Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R, et al. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorrespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-age men. Arch Intern Med 1996;156:1307-14.
42. Willems MET, Brozinick Jr JT, Torgan CE, Cortez MY, Ivy JL. Muscle glucose uptake of obese Zucker rats trained at two different intensities. J Appl Physiol 1991;70:36-42.
43. Santos RF, Mondon CE, Reaven GM, Azhar S. Effects of exercise training on the relationship between insulin binding and insulin-stimulated tyrosine kinase activity in rat skeletal muscle. Metabolism 1989;38:376-86.
44. Christ CY, Hunt D, Hancock J, Garcia-Macedo R, Mandarino LJ, Ivy JL. Exercise training improves muscle insulin resistance but not insulin receptor signaling in obese Zucker rats. J Apll Physiol 2002;92:736-44.
45. Goodyear LJ, Hishman MF, Valyou PN, Horton ES. Glucose transporter number, function, and subcellular distribution in rat skeletal muscle after exercise training. Diabetes 1992;41:1091-9.