

Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge

Efeitos do exercício aeróbio, resistido e combinado no controle metabólico,
marcadores inflamatórios, adipocinas e sinalização da insulina no músculo em
pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2

Universidade Estadual de Campinas

Campinas

2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO, RESISTIDO E COMBINADO NO
CONTROLE METABÓLICO, MARCADORES INFLAMATÓRIOS,
ADIPOCINAS E SINALIZAÇÃO DA INSULINA NO MÚSCULO EM
PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS* TIPO 2

Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de
Campinas - UNICAMP para obtenção do título de
Doutor em Clínica Médica, área de concentração
em Clínica Médica. Sob orientação do Prof. Dr.
Bruno Geloneze Neto

Campinas, 2011

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecária: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

J768e Jorge, Maria Luiza Mendonça Pereira
Efeitos do exercício aeróbio, resistido e combinado no controle metabólico, marcadores inflamatórios, adipocinas e sinalização da insulina no músculo em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. / Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge. -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Bruno Geloneze Neto
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Diabetes. 2. Exercício. 3. Perfil lipídico. 4. Adipocinas. 5. Treinamento físico. I. Geloneze Neto, Bruno. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em Inglês: The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipokine, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus

Keywords: • Diabetes
• Exercise
• Lipid profile
• Adipokines
• Exercise training

Titulação: Doutor em Clínica Médica
Área de Concentração: Clínica Médica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto
Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia
Prof. Dr. Sergio Atala Dib
Prof. Dr. Mario Jose Abdalla Saad
Prof. Dr. Antonio Carlos Pires

Data da defesa: 20.04.2011

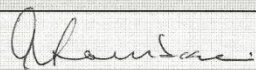
Banca examinadora da tese de Doutorado

Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge

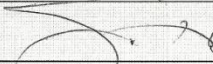
Orientador: Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto

Membros:

1. Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia



2. Prof. Dr. Sergio Atala Dib



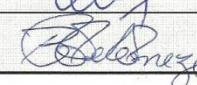
3. Prof. Dr. Mario Jose Abdalla Saad



4. Prof. Dr. Antonio Carlos Pires



5. Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto



Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 20/04/2011

Dedicatória

Aos meus pais, Domicio e Maria Luiza (*in memoriam*) pelo exemplo que alicerçou os trilhos que têm norteado meus caminhos.

Aos meus irmãos, Luiz Antonio, Magda, Hermínia e *cunhados* Elmiro, Alexandre e Elizabeth, por fazerem parte desta história.

A Tia Edith, pela união proporcionada em nossa família.

Ao meu marido, Paulo, que trouxe brilho para a minha vida e me mostrou que era possível amar de novo.

Ao meu filho, Felipe, que me inspira a perseguir um mundo mais justo.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto, que acreditou neste trabalho e conduziu com maestria as decisões mais difíceis desta pesquisa.

Ao meu eterno mestre, amigo e grande amor Paulo por me ensinar a aprender e pela clareza de idéias que me iluminou na trajetória desta pesquisa.

Ao meu filho, Felipe, pela paciência de tolerar minha ausência quando o trabalho ou o estudo me impediam de enxergar suas necessidades.

Ao Prof. Dr. Foued Salmen Espíndola, primeira pessoa a investir na idéia deste projeto e que possibilitou o financiamento desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Elmiro Santos Resende, pelas discussões clínicas dos aspectos cardiovasculares e apoio irrestrito a esta pesquisa.

À Prof.^a Dra. Angélica Lemos Debs Diniz pela contribuição fundamental na realização precisa das biópsias e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Rogério de Melo Costa Pinto, pela contribuição na análise estatística.

Ao Prof. Dr. José Barreto Carvalheira pela colaboração fundamental.

Ao Prof. Dr. Eduardo Ropelle, pela importante contribuição nas análises moleculares.

À Prof. Dra. Vanessa Neves de Oliveira, que conduziu com profissionalismo e humanidade a intervenção do exercício, pela disponibilidade em me ajudar sempre e pela amizade construída.

Ao Antonio Calixto, do Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes - LIMED - pela realização das análises hormonais e por sua disponibilidade.

Às pós-graduandas do LIMED, Áurea Maria de Oliveira Silva, Christiane Stabe, Ana Carolina Vasquez, Daniela Schiavo e Sabrina Nagassaki pela disponibilidade e apoio sempre que precisei.

As alunas de iniciação científica, Nathalia Maria Resende e Lara Ferreira Paraíso que contribuíram significativamente para a execução desta pesquisa.

Aos pós-graduandos do Instituto de Genética e Bioquímica (INGEB) da UFU Romeu Paulo Silva Martins Lamounier e Vivian Lamounier Camargos que ajudaram na preparação do projeto a ser submetido à Fapemig.

Ao pós-graduando Artur Luis Bessa de Oliveira, do INGEB, pela disponibilidade em me ajudar na elaboração dos gráficos.

A todos os educadores físicos que participaram da supervisão do treinamento dos pacientes – Lara, Amanda, Igor, Vanessa, Miguel, Leonardo, Gederson, Sergio e Maick - e garantiram a execução da intervenção.

À pós-graduanda Simone Ramos Deconte e Luciana Karen Calábria do INGEB, pela paciência de me introduzir no mundo dos imunoensaios e das análises moleculares.

A todos os pós-graduandos do Prof. Foued Salmen Espindola que não mediram esforços para apoiar este projeto.

A todos os pacientes que foram voluntários desta pesquisa pela colaboração e dedicação sem as quais nada seria possível.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.”*

Fernando Pessoa

Resumo

Objetivo: O exercício regula a glicose sanguínea através de diferentes mecanismos, tanto dependente quanto independentemente da ação da insulina. O propósito deste estudo foi comparar os efeitos de três modalidades de exercício sobre o controle metabólico, resistência insulínica, marcadores inflamatórios, adipocinas e expressão tecidual do IRS-1, GLUT-4, JNK2, pIKK β , NF κ B após 12 semanas de treinamento em pacientes com diabetes tipo 2.

Material e Método: Quarenta e oito pacientes com diabetes tipo 2, classificados pelo critério da Associação Americana de Diabetes, foram randomizados para quatro grupos (3 vezes/semana, 60 min/sessão): treinamento aeróbio (n=12), treinamento de força (n=12), treinamento combinado (aeróbio e força) (n=12) e grupo controle (n=12). Os critérios de inclusão eram: idade entre 30 e 70 anos e índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 40 kg/m². Todos os pacientes usavam agentes antidiabéticos orais ou dieta somente. Os critérios de exclusão incluíam terapia insulínica atual, uso de corticosteróides ou qualquer condição que contra indicasse atividade física. Glicemia de jejum e pós-prandial, hemoglobina glicada (A1c), perfil lipídico, índice de resistência insulínica (HOMA-IR), adipocinas (adiponectina, visfatina e resistina), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL6) e proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us) foram dosadas no início e no final do estudo. Os pacientes também foram submetidos à microbiópsia muscular antes e após o treinamento para quantificar a expressão protéica relatada.

Resultados: Todos os quatro grupos apresentaram diminuição na pressão arterial, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, colesterol total, triglicérides e PCR-us, mas não houve diferença entre os grupos. Após o treinamento, a expressão tecidual do IRS-1 aumentou em 65,1% no grupo resistido (P<0,05) e 89,7% no grupo combinado (P<0,01).

Conclusão: O treinamento físico afetou favoravelmente os parâmetros glicêmicos, colesterol total, triglicérides, pressão arterial e PCR-us, mas estas alterações também estavam presentes no grupo controle. Além disso, o exercício resistido e combinado aumentou a expressão do IRS-1 no músculo esquelético.

Abstract

Objective: Exercises regulates the blood glucose through different mechanisms, either dependent or independently of insulin action. The purpose of this study was to compare the effects of three different modalities of exercise on metabolic control, insulin resistance, inflammatory markers, adipokynes and tissue expression of IRS-1, GLUT-4, JNK2, pIKK β , NFkB after 12 weeks of training among patients with type 2 diabetes.

Materials and Methods: Forty-eight patients with type 2 diabetes, based on the American Diabetes Association criteria, were randomly assigned to four groups (3 times/week, 60 min/session): aerobic training (n=12), strength training (n=12), combined training (aerobic and strength) (n=12) and control group (n=12). Inclusion criteria were aged between 30 and 70 and body mass index (BMI) between 25 and 40 kg/m². All patients were taking oral antidiabetic agents or diet only. Exclusion criteria include current insulin therapy, conditions that could preclude physical activity and corticosteroid use. Fasting and postprandial blood glucose, glycated hemoglobin, lipid profile, Insulin Resistance Index (HOMA-IR), adipokines (adiponectin, visfatin, and resistin), tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured at baseline and at the end of the study. Patients also underwent a muscle micro biopsy before and after training to quantify related protein expression.

Results: All four groups displayed decreases in blood pressure, fasting plasma glucose, post-prandial plasma glucose, total cholesterol, triglycerides and hs-CRP (p<0.05), but there was no difference across the groups. After training, the IRS-1 tissue expression increased by 65.1% in the resistance group (P<0.05) and by 89.7% in the combined group (P<0.01).

Conclusions: Exercise training favorably affected glycemic parameters, total cholesterol, triglycerides, blood pressure and hs-CRP, but these changes were also present in the control group. In addition, resistance and combined exercise increased IRS-1 expression on skeletal muscle.

Lista de Ilustrações

Tabela 1: Características utilizadas para alocação no grupo de tratamento e terapêutica em uso.....	54
Tabela 2: Características basais dos pacientes	56
Tabela 3: Parâmetros antropométricos, condicionamento cardiorrespiratório, pressão arterial, controle metabólico, perfil lipídico, resistência insulínica, adipocinas e marcadores inflamatórios antes e após 12 semanas de treinamento.	67
Figura 1: Diagrama de fluxo de trabalho.....	55
Figura 2: Imagem ultrassonográfica da microbiopsia muscular.....	63
Figura 3: Imunoblots: Expressão protéica do GLUT-4, JNK2, NFkB, pIKK β no grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado antes e depois do treinamento.	72
Figura 4: Imunoblots: Expressão protéica do IRS-1 no grupo Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado antes e após o treinamento.	73
Gráfico 1: VO ₂ max antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado.	68
Gráfico 2: Pressão arterial sistólica e diastólica antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado.....	69
Gráfico 3: Glicemia de jejum e pós-prandial antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado.....	69
Gráfico 4: Colesterol total e triglicérides antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado.....	70

Gráfico 5: Níveis de visfatina antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado. * $p < 0,05$ na média de todos os grupos antes e após o treinamento.

..... 71

Gráfico 6: PCR-us antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado. * $p < 0,05$ na média de todos os grupos antes e após o treinamento. 72

Listas de abreviaturas e siglas

A1c: hemoglobina glicada A1c

AGL: Ácidos graxos livres

Akt: proteína kinase Akt ou proteína kinase B

AMPK: 5'-AMP-activated protein kinase

aPKC: protein kinase C atípica

AS160: Akt substrate 160

ERK1/2: extracellular-signal-regulated kinases

Erk1: Extracellular signal-regulated kinase

GH: Growth hormone

GIP: glucose-dependent insulintropic peptide

GLP-1: glucagon-like peptide-1

GLUT-4: Glucose Transporter Protein-4

Grb2: growth factor receptor binding protein-2

GS: glicogênio sintase

GSK: glicogênio sintase kinase

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index

IKK β : inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta

IL-6: interleucina-6

IMC: índice de massa corporal

IR: Receptor de insulina

IRS-1: insulin receptor substrate-1

IRS-2: insulin receptor substrate-2

JNK: c-Jun N-terminal Kinase

MAPK: mitogen-activated protein kinase

MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1

MEK: MAP kinase kinase

mTOR: mammalian target of rapamycin

NFkB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1

PCR-us: proteína c reativa ultra sensível

PK1: phosphoinositide-dependent kinase-1

PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

PI3-K: Phosphatidylinositol-3-Kinase

PIP₃: fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato

PKB: proteína kinase B

PKC: Proteína kinase C

PP1: proteína fosfatase 1

PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptors

PTPases: proteínas-tirosinasfosfatases

RAS: RA Sarcoma

RCQ: relação cintura:quadril

ROS: espécies reativas de oxigênio

SOS: Son of Sevenless

TLR4: Toll-like receptor

TNF- α : fator de necrose tumoral- α

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

$\text{VO}_{2\text{max}}$: consumo máximo de oxigênio

Sumário

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos	v
Resumo	ix
Abstract.....	x
Lista de Ilustrações	xi
Listas de abreviaturas e siglas	xiii
1. Introdução	20
1.1. Diabetes mellitus tipo 2	20
1.1.1. Resistência insulínica e secreção de insulina	21
1.1.1.1. Métodos de Avaliação da Sensibilidade Insulínica	23
1.1.1.2. Alterações na massa e função da célula β	29
1.1.2. Captação da glicose estimulada pela insulina	31
1.1.2.1. Via de sinalização da insulina	31
1.1.2.2. Alterações na sinalização da insulina em diabéticos tipo 2.....	32
1.1.3. Adipocinas.....	34
1.1.4. Marcadores inflamatórios.....	36
1.2 Exercício	39

1.2.1. Definição de termos	39
1.2.2 Recomendações de atividade física e/ou exercício	40
1.2.2.1. Para prevenção de doença cardiovascular	40
1.2.2.2 Para prevenção de diabetes.....	41
1.3. Diabetes e exercício	42
1.3.1. Efeitos do exercício agudo no transporte da glicose no músculo esquelético	42
1.3.2. Efeitos do treinamento físico sobre a via de sinalização da insulina	43
1.3.3. Efeitos dos vários tipos de treinamento no paciente diabético.....	44
1.3.3.1. Treinamento aeróbio.....	45
1.3.3.2. Treinamento de força.....	46
1.3.3.3. Treinamento combinado	47
2.1. Justificativa	50
2.2 Objetivos.....	50
2.2.1. Geral	50
2.2.2. Específicos	50
3.1. Delineamento da pesquisa	53
3.2. Participantes.....	55
3.3. Cenário.....	56
3.4. Pressão arterial e medidas antropométricas	57

3.5. Cuidado pré-treino	58
3.6. Força muscular e consumo máximo de oxigênio (VO_{2max})	58
3.7. Intervenção: Programa de treinamento de exercício	59
3.8. Exames laboratoriais	60
3.9. Microbiópsia do músculo esquelético	62
3.10. Expressão tecidual de proteínas	63
3.11. Análise estatística	64
4. Resultados	66
5. Discussão	75
7. Referências	85
8. Anexos	93
8.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	93
8.2. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	96
8.3. Dados individuais dos participantes do estudo	98

1. Introdução

1.1. Diabetes mellitus tipo 2

O *Diabetes mellitus* tipo 2 tem sido considerado uma pandemia [1] em razão do aumento da prevalência da obesidade e do estilo de vida sedentário. A Organização Mundial de Saúde e a Organização Pan Americana de Saúde tem alertado para o aspecto do comprometimento econômico dos países mais pobres, caso não haja investimento na prevenção e controle do diabetes, pois, a incapacidade de lidar com as condições crônicas coloca em risco a prosperidade econômica das nações [2]. A estimativa é que em 2025 haja 429 milhões de adultos com diabetes no mundo e entre 2010 e 2025 haja um aumento de 69% do número de diabéticos nos países em desenvolvimento e de 20% nos países desenvolvidos [3].

A doença cardiovascular é a maior causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes diabéticos e o que mais contribui para o alto custo do diabetes [4]. Nos EUA os custos diretos do diabetes somam US\$ 92 bilhões anualmente e os indiretos outros US\$ 40 bilhões/ano [1].

O *diabetes mellitus* tipo 2 apresenta graus variados tanto de resistência insulínica quanto na capacidade de secreção de insulina pela célula beta pancreática e a hiperglicemia característica do diabetes é o resultado da dificuldade de captação da glicose pelos tecidos sensíveis à insulina – músculo e tecido adiposo, do aumento de produção hepática de glicose (gliconeogênese) e da diminuição da massa de célula beta que leva à diminuição da capacidade de secreção de insulina pela célula beta [1].

1.1.1. Resistência insulínica e secreção de insulina

A resistência insulínica é caracterizada por uma habilidade diminuída da insulina em agir nos tecidos periféricos tais como músculo esquelético, tecido adiposo e também em inibir a liberação hepática de glicose [5].

A resistência insulínica no diabetes tipo 2 antecede em décadas o início da hiperglicemia e dados da literatura indicam que a alteração patológica inicial é a diminuição da captação de glicose pelo músculo [1]. Este parece ser o defeito inicial no diabetes tipo 2. O músculo responde por aproximadamente 80% do clareamento da glicose sob condições de estímulo da insulina [6].

Estudo com espectroscopia de ressonância magnética mostrou que há uma diminuição de mais de 50% na taxa de síntese de glicogênio em pacientes com diabetes tipo 2 quando comparado com indivíduos saudáveis [1]. A síntese de glicogênio depende da captação da glicose pelo GLUT-4 que é resultado da ativação da via de sinalização da insulina. Em indivíduos saudáveis após estímulo com insulina há um aumento da glicose-6-fosfato refletindo um aumento da fosforilação da glicose pela enzima hexoquinase, e em indivíduos diabéticos este aumento não foi observado após o clamp hiperglicêmico-hiperinsulinêmico, sugerindo o defeito tanto da captação quanto da fosforilação da glicose levando a diminuição da síntese de glicogênio nestes indivíduos [1], mas estudos posteriores atribuíram esta diminuição da síntese de glicogênio principalmente à redução da captação da glicose pelo músculo esquelético [7].

A obesidade é a causa mais comum de resistência insulínica e diabetes tipo 2, mas a quantidade absoluta de gordura no corpo parece ser menos importante do que como esta gordura está distribuída. O que mais importa é o conteúdo intracelular de lípidos no

músculo e fígado. Estudos em filhos de pais com diabetes tipo 2 mostraram que a concentração de ácidos graxos livres (AGL) é maior do que nos indivíduos controles e que a resistência insulínica nestes indivíduos está correlacionada com os níveis plasmáticos de AGL e esta correlação ainda é mais forte quando a concentração lipídica intramiocelular é considerada [8]. Estudos mais recentes têm demonstrado que os ácidos graxos inibem diretamente a ativação da via de sinalização da insulina comprometendo o transporte da glicose pelo GLUT-4 [9].

A resistência insulínica também está associada à perda da função mitocondrial, com redução de aproximadamente 40% da atividade de fosforilação oxidativa [10]. Esta perda da função mitocondrial predispõe ao acúmulo intramiocelular de lípidos que por sua vez piora a resistência insulínica [1].

A secreção de insulina pela célula beta após uma refeição é facilitada por uma série de hormônios peptídeos gastrointestinais, incluindo o GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), a colescitoquinina e o GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Além disto, outros hormônios modulam a secreção de insulina como o glucagon, somatostatina, glicocorticóides, GH, o hormônio lactogênio placentário e os hormônios sexuais. A célula beta é innervada por fibras simpáticas e parassimpáticas e a secreção de insulina é estimulada por fibras do nervo vago e inibida por fibras dos nervos simpáticos. A principal substância envolvida na liberação de insulina é a glicose e o efeito da glicose sobre a célula beta é dose-dependente. A resposta secretória insulínica é maior após uma administração oral de glicose – conhecido como efeito incretínico – este aumento da resposta à glicose oral comparado à injeção endovenosa de glicose é resultado da liberação de peptídeos intestinais que aumentam a sensibilidade da célula beta à glicose. A relação entre a

concentração de glicose e a taxa de liberação de insulina segue uma curva sigmoideal [11]. Após a infusão de glicose é observada uma resposta secretória bifásica de insulina que consiste de um pico precoce que dura de 3 a 7 minutos, seguido por um aumento mais lento e duradouro da secreção de insulina [12].

A resistência insulínica da obesidade é caracterizada pela hiperinsulinemia e a secreção de insulina no diabetes tipo 2 apesar de nas fases iniciais da doença estar elevada é considerada inapropriadamente baixa para a concentração de glicose [11]. Apesar de vários estudos mostrarem que na história natural do diabetes há inicialmente uma perda da primeira fase de secreção de insulina [13, 14], que explicaria a hiperglicemia pós-prandial ou intolerância à glicose, Gerich [15] revisou estes estudos e concluiu que as duas fases de secreção de insulina estão comprometidas.

Os efeitos do exercício sobre a função da célula beta têm sido avaliados extensivamente. Indivíduos que se exercitam regularmente têm os níveis de jejum reduzidos de insulina e de peptídeo C e também exibem uma redução da liberação de insulina após uma carga oral de 100 g de glicose. Apesar destas alterações, estes indivíduos têm uma tolerância normal ou aumentada à glicose, consistente com a melhora da sensibilidade insulínica [11].

1.1.1.1. Métodos de Avaliação da Sensibilidade Insulínica

A sensibilidade insulínica é definida como a efetividade da insulina em reduzir a glicose plasmática por promover diretamente a captação de glicose pelo músculo, fígado, e

células gordurosas assim como aumentar o estoque de glicogênio e inibir a produção hepática de glicose [16].

A habilidade da célula β pancreática de reagir às alterações glicêmicas aumentando ou diminuindo imediatamente a liberação de insulina é chave no controle da glicemia. Para uma dada quantidade de insulina secretada pelo pâncreas, a resposta biológica efetiva é dependente da sensibilidade insulínica [12].

A sensibilidade insulínica pode ser acessada por métodos que infundem insulina ou glicose e acessam a captação de glicose pelos tecidos periféricos ou estimam a secreção de insulina pela célula beta e métodos que dosam a insulina e a glicose de jejum e derivam índices de sensibilidade insulínica ou secreção de modelos matemáticos [17, 18].

Antes mesmo da disponibilidade do radioimunoensaio por Yalow e Berson, que possibilitou a mensuração de hormônios, sendo o primeiro deles a insulina [19], Himsworth e Kerr, em 1939, *apud* Gerald M. Reaven [20] introduziram o primeiro procedimento para o estudo da sensibilidade in vivo. Eles realizaram dois testes de tolerância oral a glicose, com e sem injeção de insulina e a sensibilidade era expressa pela razão entre as áreas sobre as respectivas curvas glicêmicas dos dois testes. Com esta metodologia eles observaram que diabéticos jovens, magros e propensos à cetose eram mais sensíveis a insulina que diabéticos mais velhos, obesos e não propensos à cetose [21] e introduziram pela primeira vez o conceito de que o diabetes é uma doença que a lesão inicial é a diminuição da habilidade dos tecidos em utilizar a glicose dando origem à visão moderna da fisiopatologia do diabetes tipo 2 [20].

Métodos Diretos:

Técnica do Clamp

É considerado o padrão ouro para estabelecer a sensibilidade insulínica [22]. Ele permite quantificar a sensibilidade da célula beta à glicose e a sensibilidade dos tecidos (músculo, gordura e fígado) à insulina. Ele foi desenvolvido inicialmente por Andres e cols, em 1965 por reconhecerem a baixa reprodutibilidade do teste oral de tolerância a glicose e do teste de infusão intravenosa rápida de glicose como a principal limitação destes testes [16]. Posteriormente este teste foi aprimorado por DeFronzo e cols. em 1979, que introduziram duas variações – o clamp hiperglicêmico e o euglicêmico [21].

Na técnica do clamp euglicêmico, a administração de insulina exógena é seguida por uma infusão contínua de glicose a uma taxa designada para manter um platô pré-estabelecido de hiperinsulinemia. Simultaneamente, a concentração plasmática de glicose é mantida no nível normal de jejum (5 mmol/L ou 90 mg/dL). Desta forma a ação da insulina é medida em condições comparáveis de estímulo (concentração plasmática de insulina) e substrato (concentração plasmática de glicose). Quando um estado de equilíbrio é atingido, a taxa de infusão de glicose equivale à captação da glicose por todos os tecidos e então provê uma quantificação da sensibilidade insulínica global [18]. O teste pressupõe a supressão completa da produção hepática de glicose que também pode ser quantificada independentemente pela infusão concomitante de glicose marcada radioativamente [21].

Na versão hiperglicêmica, o clamp da glicose é um teste confiável da secreção de insulina [18], pois permite quantificar a resposta secretória de insulina à glicose em resposta a uma hiperglicemia fixa [21]. A função da célula beta precisa ser interpretada à luz da sensibilidade insulínica [23].

Teste de tolerância à insulina (K_{ITT})

Foi o primeiro método desenvolvido para avaliar a sensibilidade insulínica *in vivo* e é baseado na medida da taxa de decaimento da glicose plasmática após a injeção de um bolus de insulina regular. Os valores da concentração plasmática da glicose são plotados em uma escala semi-logarítmica e observado um declínio linear na maioria dos casos. O declive desta linha (k_{ITT}) pode ser calculado e usado para aferir a sensibilidade insulínica (quando maior o declive, melhor a sensibilidade) [18].

Teste de supressão de insulina

É o reverso do clamp onde a taxa de infusão de glicose exógena durante a infusão de insulina é mantida constante enquanto a concentração plasmática de glicose pode variar – em um estado de equilíbrio, quanto maior o nível de hiperglicemia obtido pior a sensibilidade insulínica. Devido ao fato de que a hiperglicemia induzida poder estimular a liberação endógena de insulina pode-se utilizar adrenalina ou somatostatina para suprimir a resposta da célula β [18].

Métodos Indiretos:

FSIGT - Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Tests

O modelo mínimo é aplicado para observar os valores de glicose e insulina obtidos de amostras freqüentes do teste intravenoso de tolerância à glicose para obter um índice de sensibilidade (S_1). O valor de S_1 representa a fração de desaparecimento da glicose por unidade de concentração de insulina durante o tempo; os resultados são expressos com $\text{min}^{-1}/\mu\text{U/ml}$ [16].

Teste Oral de Tolerância a Glicose (TTGO)

O teste oral de tolerância a glicose é um métodos estabelecidos pela ADA para o diagnóstico de diabetes e foi um dos primeiros testes utilizados para avaliar a sensibilidade insulínica. O teste atualmente consiste na ingestão oral de 75 g de glicose em cinco minutos com determinações da glicose e insulina a cada 15 ou 30 minutos durante 2 ou 3 horas. A razão entre a glicemia e a insulinemia é calculada para cada ponto e também para toda a curva. Quanto menor o incremento na glicose por unidade de insulina, mais sensível o indivíduo [21]. As críticas a este método incluem a baixa reprodutibilidade, a variação da absorção oral de glicose e seu efeito na produção intestinal de peptídeos estimuladores da secreção de insulina e a variação individual da supressão da produção hepática de glicose pela sobrecarga de glicose.

HOMA – Homeostasis model assessment

O HOMA é um índice matemático desenvolvido por Turner et al [24] para estabelecer a resistência insulínica e é calculado utilizando os valores de insulina e glicose

em jejum, utilizando a fórmula abaixo. Dele se extraem dois índices o HOMA-IR e o HOMA-beta que refletem resistência insulínica e a capacidade secretória da célula β .

$$\text{HOMA-IR} = (G_o \times I_o)/22,5$$

$$\text{HOMA-beta} = 20 \times I_o / (G_o - 3,5)$$

Onde:

G_o = Glicemia plasmática em jejum, medida em mmol/L

I_o = Insulinemia plasmática em jejum, medida em mU/L

O HOMA-IR tem uma variação de 2 a 15, com escores maiores indicando aumento da resistência insulínica [16]. No San Antonio Heart Study, indivíduos com tolerância normal a glicose apresentaram média de HOMA de 2,1, intolerantes a glicose 4,3 e diabéticos 8,3 [25]. Em um estudo brasileiro intitulado BRAMS (BRazilian Metabolic Syndrome Study) encontrou-se o valor maior que 2,71 para o diagnóstico de resistência insulínica [26].

A correlação entre o HOMA e o clamp varia de acordo com os estudos, mas o HOMA é considerado um método adequado para estudos epidemiológicos onde somente os dados de jejum estão disponíveis.

QUICK – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

O QUICK é também um modelo matemático para estabelecer a sensibilidade insulínica e utiliza também a glicemia e a insulinemia de jejum. Os valores das duas

variáveis sofrem uma transformação logarítmica permitindo a obtenção de um índice de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{QUICK} = 1/\log I_0 + \log G_0$$

Onde:

G_0 = Glicemia plasmática em jejum, medida em mmol/L

I_0 = Insulinemia plasmática em jejum, medida em mU/L

A maior desvantagem dos dois últimos métodos descritos é que ambos falham em prover informações sobre o estímulo da glicose e da insulina. Eles fornecem informações sobre o estado de jejum refletindo em maior grau o efeito da insulina na supressão da produção hepática de glicose e não a captação de glicose pelos tecidos.

1.1.1.2. Alterações na massa e função da célula β

Dados extraídos do UKPDS [27] mostram que no momento do diagnóstico do diabetes já houve uma perda de aproximadamente 50% da função da célula beta [14]. À medida que aumenta a resistência insulínica há um aumento da secreção de insulina, seguido de uma perda da primeira fase de secreção (hiperglicemia pós-prandial) e posterior diminuição da secreção basal de insulina. Então parece que a hiperglicemia de jejum só acontece quando já há este percentual de perda de função da célula beta.

A massa de célula beta é plástica [28] e pacientes obesos que não desenvolvem diabetes têm um aumento da massa de célula beta para fazer frente à resistência insulínica. O diabetes seria então uma doença da deficiência relativa de insulina [28].

A disfunção progressiva da célula beta parece ser devida a diminuição da massa de célula beta, à diminuição da secreção ou ambas [29, 30]. Estudos mais recentes suportam a hipótese de que esta redução se deve a uma taxa maior de apoptose da célula beta frente à neogênese normal da mesma [31].

A presença de amilóide dentro da célula beta pode ter sido um dos segredos mais bem guardados deste século e a tradução deste achado centenário pode ajudar a entender a natureza progressiva do *diabetes mellitus* tipo 2 [14]. Em 1901 Eugene L. Opie descreveu a presença de hialinose dentro das ilhotas pancreáticas [32] que foi subsequentemente identificada como amilóide em 1987 [33, 34] por dois investigadores independentes. A história natural do diabetes tipo 2 pode ser dividida em 5 estágios – estágio I ou estágio latente que corresponde à presença de pelo menos um dos fatores de risco associados à síndrome metabólica e histologicamente a presença de amilóide é praticamente insignificante neste estágio; estágio II ou o estágio da transição silenciosa em que começa a haver aumento da deposição e agregação dentro da célula beta; estágio III ou estágio pré diabetes (intolerância à glicose) que é caracterizado por uma glicemia de jejum normal, mas com intolerância a glicose, onde há uma deposição maior de amilóide e também uma disfunção da célula beta; estágio IV ou estágio pré diabetes (glicemia de jejum alterada) caracterizado por alteração da glicemia de jejum e uma maior deposição de amilóide; estágio V ou estágio *diabetes mellitus* manifesto, onde a glicemia de jejum é maior 126

mg/dl e histologicamente uma deposição de amilóide em uma área maior 75% da ilhota [14].

Butler examinou o tecido pancreático em 124 autópsias que incluíam 91 obesos: 41 com diabetes tipo 2, 15 com intolerância à glicose, 35 com tolerância normal a glicose e comparou com 33 indivíduos com peso normal: 16 com diabetes e 17 sem diabetes, e concluiu que a massa de célula beta está diminuída nos diabéticos tipo 2 e que o mecanismo que leva a isto é o aumento da apoptose, já que a replicação da célula beta está normal [31].

1.1.2. Captação da glicose estimulada pela insulina

1.1.2.1. Via de sinalização da insulina

Os efeitos da insulina no transporte de glicose e outros eventos metabólicos no músculo esquelético se inicia pela fosforilação em tirosina do receptor de insulina [5]. O receptor ativado, recruta e fosforila uma série de substratos moleculares. Entre eles o IRS-1 e o IRS-2 parecem ser as moléculas adaptadoras que desempenham um papel mais importante em se acoplar a PI3K-PKB e MAPK propagando o sinal da insulina [35]. O IRS-1 e IRS-2 fosforilados em tirosina, se ligam ao domínio SH2 da subunidade p-85 (subunidade regulatória) da PI3K e ativa o domínio catalítico associado (p-110) que por sua vez cataliza a fosforilação dos fosfoinosítídeos na posição 3 do anel inositol produzindo fosfatidilinositol-3-fosfato, fosfatidilinositol 3,4-difosfato e fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP₃) [5]. O PIP₃, por sua vez, ativa uma cascata de fosforilação serina/treonina de outras proteínas. A PI3K é considerada a única molécula intracelular essencial para o transporte da glicose. Os principais alvos incluem PDK1, a PKB/AKT e a PKC atípica, isoformas ζ e λ .

A PDK1 fosforila a PKB e a aPKC em resíduos treonina, causando sua ativação. Os maiores alvos da PKB são a GSK-3 e a AS160. A GSK-3 é inativada através da fosforilação em Ser9. Esta inativação, em paralelo a ativação da PP1 alivia a fosforilação inibitória da GS que se torna ativada e promove a síntese de glicogênio. A PKB também regula a AS160 que tem um papel na translocação do GLUT-4 do compartimento intracelular para a membrana celular. A aPKC age juntamente com a AS160 controlando a translocação do GLUT-4 até a membrana. Em uma via paralela, a ativação do IRS1/IRS2 recruta Grb2, o qual associa ao SOS e ativa a via Erk1/2 MAPK [35].

1.1.2.2. Alterações na sinalização da insulina em diabéticos tipo 2

Os mecanismos responsáveis pelo estado de resistência insulínica tanto em modelos de roedores quanto em humanos têm sido muito estudados [5].

Os estudos quanto à fosforilação do receptor de insulina (IR) são contraditórios, mas parece que a fosforilação está normal ou reduzida em obesos e diabéticos tipo 2 [5, 35]. Isto sugere a existência de defeitos pós-receptor na via de sinalização de insulina em pacientes com obesidade ou diabetes tipo 2.

Quanto ao IRS-1, o rato com knockout do IRS-1 demonstra resistência periférica a insulina e crescimento reduzido, enquanto o rato com knockout do IRS-2 desenvolve diabetes, aumento da adiposidade e infertilidade feminina, com resistência insulínica no fígado e músculo juntamente com uma incapacidade pela célula β de compensar a resistência insulínica aumentando a secreção de insulina. Estes modelos têm fornecido pistas para a patogênese do diabetes mellitus tipo 2. Diabéticos tipo 2 têm uma diminuição da fosforilação em tirosina do IRS-1, mas devido a um defeito funcional e não devido a

uma diminuição de sua expressão. O IRS-1 humano é uma proteína que contém pelo menos 21-22 sítios de fosforilação em tirosina e também contém 30 sítios de fosforilação em serina/treonina [5]. Estudos em roedores demonstram que a JNK pode mediar a fosforilação do IRS-1 em Ser307 (Ser312 em humanos) diminuindo a ligação do IRS-1 ao IR ativado e promovendo resistência insulínica. Outras kinases, como a IKK β e mTOR parecem ter o Ser312 como alvo. A fosforilação do IRS-1 em Ser312 parece estabelecer uma ligação plausível entre a resistência insulínica e a ativação das vias pro-inflamatórias. Além disto, foi encontrado aumento da fosforilação do IRS-1 em Ser312 em biópsias de músculos de pacientes obesos e com diabetes tipo 2 [35].

Enquanto no músculo de diabéticos tipo 2 sob estimulação da insulina, a fosforilação/ativação do IRS-1 e da PI3k estão diminuídos tanto *in vivo* quanto *in vitro*, a fosforilação da Akt está diminuída somente sob condições *in vitro* [5]. A ativação da PKB (Akt) é mediada pela PDK-1 que foi ativada pela PI3K e o quanto a ativação da PKB estimulada pela insulina está diminuída em estado de resistência a insulina e em pacientes com diabetes tipo 2 ainda é atualmente motivo de muito debate. Alguns estudos relatam redução da fosforilação da PKB [36, 37] enquanto outros não mostraram diferença entre a atividade enzimática da PKB entre diabéticos e controles [38, 39].

Quanto à aPKC, vários estudos em animais e em humanos relataram diminuição da atividade na obesidade, insulino-resistentes e no diabetes tipo 2 [40, 41].

Além da PI3k-PKB, a insulina, via Grb2/SOS e RAS leva a ativação de membros da família da MAP Kinase, especificamente ERK1/2, JNK e p38 MAPK, os quais fosforilam e controlam a atividade de outras proteínas kinases e fatores de transcrição. Mas pouco se sabe se a via da MAPK é igualmente afetada pelo estado de resistência a insulina como a

via da PI3K. Alguns estudos mostram que a fosforilação da JNK2 está elevada no estado basal em pacientes com diabetes tipo 2 [35].

Estas alterações descritas na sinalização dos pacientes com diabetes tipo 2 levam a diminuição da tráfego do GLUT-4 e conseqüente diminuição da captação da glicose pelo músculo e tecido adiposo. A expressão de GLUT-4 no diabético tipo 2 permanece inalterada, mas sua presença na membrana está diminuída [5].

1.1.3. Adipocinas

Atualmente ninguém questiona que o tecido adiposo é um órgão endócrino metabolicamente ativo, cujo principal produto de secreção – as adipocinas – têm um papel essencial no homeostase energética, metabolismo da glicose e dos lípidos, controle da fome, termogênese, função neuroendócrina, reprodução, imunidade e função cardiovascular [42]. Desde a descoberta da leptina e da adiponectina na década de 90, várias moléculas têm sido descritas como a resistina, visfatina, apelina, omentina e outras que são compartilhadas com outros sistemas tais como IL-6, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) ou TNF- α (tumor necrosis factor α) [43]. A obesidade é um estado claramente pró-inflamatório, onde a hiperplasia e hipertrofia das células do tecido adiposo induz alterações na secreção das adipocinas que leva a mudanças na sensibilidade insulínica e inflamação [44]. Indivíduos obesos são caracterizados por um estado de baixo grau de inflamação que pode ser a causa da resistência insulínica e outras desordens associadas à obesidade como dislipidemia e aterosclerose [43].

A mais bem caracterizada destas adipocinas é a leptina. A obesidade em humanos esta associada à hiperleptinemia provavelmente conseqüente a um estado de resistência a leptina .

Outra citocina – adiponectina – ou Acrp30 (Adipocyte complement related protein of 30 Kd) está presente no sangue de humanos e roedores sob quatro isoformas principais com diferentes pesos moleculares: a forma globular (gAcrp30), os trímeros, os hexâmeros e uma isoforma de alto peso molecular (HMW). A concentração plasmática de Acrp30 está reduzida em humanos obesos e/ou diabéticos e parece desempenhar algum papel na sensibilidade insulínica [28]. Os níveis de adiponectina circulantes são inversamente proporcionais a obesidade e resistência insulínica [45] e aumentam após perda ponderal, restrição calórica, exposição ao frio e tratamento com tiazolidinedionas [28].

A resistina é uma adipocina cuja fonte primária difere entre os roedores (adipócito) e humanos (células do estroma vascular do tecido adiposo) e cujo receptor ainda não foi identificado. Em roedores está bem estabelecido que sua principal ação seja inibir a sinalização da insulina promovendo intolerância à glicose, mas em humanos, no entanto, os resultados são conflitantes quanto ao seu papel na resistência insulínica [45].

Visfatina foi recentemente descoberta como uma nova adipocina produzida principalmente no tecido visceral tanto em humanos quanto em ratos, que poderia se ligar e ativar o receptor de insulina levando a efeitos similares ao da insulina e cujos níveis estariam aumentados na obesidade. Mas estas propriedades insulino-miméticas têm sido debatidas na literatura [45].

O aumento crônico do tom inflamatório está freqüentemente associado com um risco aumentado de doença cardiovascular. Os níveis cronicamente elevados de lípides e

glicose na obesidade e diabetes estabelecem um estresse crônico no endotélio vascular, que é posteriormente agravado por proteínas inflamatórias e promovem o desenvolvimento da aterosclerose [45].

1.1.4. Marcadores inflamatórios

A relação entre doenças metabólicas e imunidade pode ser explicada pela necessidade dos organismos multicelulares dependerem para sua sobrevivência de combater infecções e de armazenar energia nos períodos de escassez. Talvez por isto durante a evolução as vias imunológicas e metabólicas tenham sido altamente conservadas e guardem uma relação de interdependência – muitos hormônios, citocinas, lipídios, proteínas sinalizadoras podem desempenhar tanto funções metabólicas quanto imunológicas [28]. O primeiro elo entre inflamação e obesidade identificado foi o fator de necrose tumoral α (TNF- α), quando se descobriu que esta citocina inflamatória é hiperexpressa no tecido adiposo de modelos animais de obesidade [46]. A partir de então surgiram cada vez mais evidências da existência de uma resposta inflamatória na obesidade [28].

A inflamação tem sido considerada como uma resposta natural do hospedeiro a uma infecção aguda, enquanto inflamação crônica tem sido considerada um sinal de infecção crônica [47]. Atualmente está claro que um baixo grau de inflamação crônica desempenha um papel chave na patogênese da maioria das doenças crônicas não transmissíveis, assim como da aterosclerose [48] e da resistência insulínica [49].

Estudos têm comprovado que a obesidade é um estado de inflamação crônica, como indicado pelo aumento da concentração da proteína C reativa (PCR), Interleucina-6 (IL-6) e inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) [47, 49].

Vários estudos com diferentes metodologias demonstraram que a ativação da JNK (c-Jun n-terminal kinase) por diversos estímulos - citocinas, ácidos graxos, estresse do retículo endoplasmático – resulta em fosforilação do IRS-1 no resíduo 307 de serina e a fosforilação do IRS-1 neste resíduo foi suficiente para mediar a resistência insulínica induzida pelo TNF- α em alguns modelos. A inibição farmacológica da JNK também evita a fosforilação do IRS-1 em serina 307 estimulada pelo TNF- α e restaura a fosforilação do IRS-1 em tirosina estimulada pela insulina, melhorando a sensibilidade insulínica. Portanto parece que a JNK é um *locus* para onde convergem diferentes sinais que reduzem a ação da insulina. Além disso, é uma importante via de produção de resposta inflamatória estabelecendo uma conexão entre estresse/inflamação e regulação metabólica. Outras quinases que podem fosforilar o IRS-1 em serina são isoformas da PKC e a MEK (MAP quinase quinase) 1/2. A mTOR (mammalian Target of Rapamycin) também foi descrita como fosforilando o IRS-1 em serina na presença do TNF- α . A supressão de serinas/treoninas fosfatases ou a ativação de proteínas-tirosinas fosfatases (PTPases) podem também ser importantes na resistência insulínica provocada pelo TNF- α . Outra via inflamatória ativada pelo TNF- α é a via da IKK/I κ B/NF κ B. O bloqueio da IKK β , através de altas doses de salicilatos resulta em melhora da sensibilidade insulínica. A IKK β pode fosforilar diretamente o IRS-1 em resíduos de serina e pode ativar diretamente o NF κ B, um fator de transcrição que pode estimular a produção de vários mediadores inflamatórios incluindo o TNF- α e a IL-6. Recentemente descobriu-se que vias de sinalização

inflamatórias podem ser ativadas pelo estresse metabólico originado no interior da célula ou de moléculas sinalizadoras extracelulares [28]. Foi demonstrado que a obesidade sobrecarrega a capacidade funcional do retículo endoplasmático (RE) e que este “estresse do RE” leva a ativação de vias de sinalização inflamatórias agravando a resistência insulínica [50-53]. Além disso, o aumento do metabolismo de glicose, pode aumentar a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (EROS) levando a maior ativação de vias inflamatórias [28]. Recentemente foi identificado que a ativação do TLR4 (Toll-like receptor) tanto por lipopolissacarídeos quanto por ácidos graxos livres estimulam a via de sinalização NFkB e a expressão de genes de citocinas inflamatórias tais como TNF e IL-6 em adipócitos, induzindo resistência insulínica. Toll-like receptors (TLRs) são receptores transmembrana e participam do reconhecimento de patógenos durante a resposta inflamatória. Após o reconhecimento de ligantes específicos, TLRs utilizam duas vias de sinalização sendo que uma delas é transduzida via uma serina/treonina kinase que finalmente ativa o NFkB. O NFkB ativado transloca para o núcleo e induz a expressão de citocinas inflamatórias.

Estudos seccionais e prospectivos relatam aumento dos níveis circulantes de proteínas de fase aguda, tais como PCR, fibrinogênio, PAI-1 e também algumas citocinas em pacientes com diabetes tipo 2 [54, 55]. Além disto, níveis elevados de IL-1 β , IL-6 e PCR são preditivas de diabetes tipo 2 [56]. Resultados preliminares de ensaios clínicos com salicilatos e antagonistas de IL-1 têm discutido a possibilidade de estratégias imunomoduladoras para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 [57].

1.2 Exercício

1.2.1. Definição de termos

Atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resultam em gasto energético além do gasto em repouso. Exercício é um tipo de atividade física planejada, estruturada, repetitiva e com o objetivo de melhorar ou manter o desempenho físico. Aptidão física inclui aptidão cardiorrespiratória, força muscular, composição corporal e flexibilidade compreendendo um conjunto de atributos que as pessoas devem ter para realizar atividade física [58].

Quanto à quantidade do exercício, dose ou volume se refere à quantidade total de energia despendida, enquanto intensidade reflete a taxa de energia gasta durante o exercício. A intensidade pode ser definida em termos absolutos ou relativos. Intensidade absoluta reflete o gasto de energia e é habitualmente expressa em equivalentes metabólicos ou METs, onde 1 MET é igual à taxa metabólica basal de aproximadamente $3,5 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Intensidade relativa se refere ao percentual de energia aeróbica utilizada durante o exercício e é expressa como frequência cardíaca máxima ou percentual do $\text{VO}_{2\text{max}}$. Atividades de intensidade moderada são aquelas realizadas com uma intensidade relativa de 40 a 60% do $\text{VO}_{2\text{max}}$ (ou intensidade absoluta de 4 a 6 METs). Intensidade vigorosa é aquela realizada com uma intensidade relativa > 60% do $\text{VO}_{2\text{max}}$ [59].

O consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{max}}$) foi primeiramente definido por Hill and Lupton em 1923 *apud* Hawkins [60] como o consumo de oxigênio durante uma determinada intensidade de exercício na qual o atual consumo atinja um máximo além do

qual nenhum esforço a mais consegue aumentá-lo. A medida do $\text{VO}_{2\text{max}}$ define os limites da habilidade dos sistemas cardiovascular e respiratório em transportar oxigênio [60].

Limiar do lactato é o ponto de aumento sistêmico do ácido láctico durante o exercício, pois nos estágios iniciais de um teste de exercício progressivo a maioria da produção de ATP utilizada para o fornecimento de energia à contração muscular é oriunda de fontes aeróbicas, no entanto, à medida que a intensidade do exercício aumenta, os níveis sanguíneos de ácido láctico começam a se elevar de forma exponencial. Em indivíduos não treinados, isto se dá em torno de 50-60% do $\text{VO}_{2\text{max}}$, enquanto ocorre em taxas de trabalho mais elevadas em indivíduos treinados (65-85% do $\text{VO}_{2\text{max}}$) [61].

1.2.2 Recomendações de atividade física e/ou exercício

1.2.2.1. Para prevenção de doença cardiovascular

A Associação Americana de Cardiologia recomenda a realização de atividade física regular e exercício para prevenção e tratamento da doença cardiovascular aterosclerótica, pois reduz fatores de risco estabelecidos como hipertensão arterial, resistência insulínica, intolerância a glicose, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-colesterol e obesidade. O exercício em combinação com perda de peso pode reduzir o LDL-colesterol e limitar a redução do HDL-colesterol que sempre acontece quando se reduz a gordura saturada da dieta. Uma metanálise com 52 ensaios clínicos com mais de 12 semanas de duração, incluindo 4700 pacientes demonstrou um aumento do HDL-colesterol de 4,6% e redução nas concentrações de triglicérides e LDL-colesterol de 3,7% e 5% respectivamente [59].

1.2.2.2 Para prevenção de diabetes

Nas últimas décadas vários ensaios clínicos testaram intervenções de mudança de estilo de vida em pacientes com intolerância à glicose para prevenção de diabetes tipo 2. Pacientes com intolerância à glicose são considerados de alto risco para desenvolver diabetes. Entre eles podemos destacar aqueles que tinham um número maior de participantes. Da Quing ITG and Diabetes Study [62], randomizou 520 pacientes para 4 grupos – controle, dieta, exercício e dieta + exercício. Foi demonstrada uma redução ajustada na incidência de diabetes de 31% no grupo de dieta, 46% no grupo de exercício e 42% no grupo dieta + exercício. O Finnish Diabetes Prevention Study [63] randomizou 522 participantes para 2 grupos – controle e mudança de estilo de vida (perda de peso, dieta e atividade física) e encontrou uma redução de 58% na incidência de diabetes. Diabetes Prevention Program [64] randomizou 3234 participantes para 3 grupos – placebo, metformina e mudança de estilo de vida e encontrou uma redução 31% na incidência de diabetes no grupo metformina e 58% de redução no grupo mudança de estilo de vida. Outro estudo importante, o STOP-NIDDM alocou 1429 para 2 grupos – placebo e acarbose e 32% dos pacientes randomizados para o grupo acarbose desenvolveram diabetes contra 42% dos que foram randomizados no grupo controle [65]. Vários outros estudos utilizando drogas de várias classes, como outros antidiabéticos orais, orlistat, glitazonas, anti-hipertensivos e estatinas foram também utilizadas para a prevenção do diabetes tipo 2 [66].

Até o momento nenhuma das drogas utilizadas foi capaz de se provar mais efetiva do que a mudança de estilo de vida na prevenção do diabetes tipo 2.

1.3. Diabetes e exercício

1.3.1. Efeitos do exercício agudo no transporte da glicose no músculo esquelético

Durante o exercício a exigência crescente de substratos metabólicos é atendida pela elevação da taxa de glicogenólise no músculo em contração. Além disso, há um aumento da captação de glicose circulante. Sob condições fisiológicas o transporte da glicose é o passo limitante na utilização da glicose. Das proteínas transportadoras de glicose (GLUTs), o GLUT-4 é a principal isoforma presente no músculo esquelético [67]. Insulina e contração muscular são os principais estímulos para a mobilização do GLUT-4 até a membrana plasmática. Outros fatores como hipóxia, agentes farmacológicos e a despolarização da membrana podem aumentar a quantidade de GLUT-4 da membrana e conseqüentemente aumentar a captação da glicose.[68]

Uma única sessão de exercício aumenta a translocação do GLUT-4 para a membrana por um mecanismo que é independente da ação de insulina, conforme demonstrado pelo aumento do conteúdo de GLUT-4 na membrana quando músculos são contraídos *in vitro*, na ausência de insulina [69]. A contração muscular pode aumentar até quatro vezes a quantidade de GLUT-4 na membrana [70]. O principal mecanismo é a ativação da AMPK tanto pelo aumento da concentração citoplasmática do cálcio devido a despolarização da membrana [68] quanto pelo aumento da taxa AMP:ATP – que é um sinal de que o estado de energia da célula está comprometido [71]. Vários estudos sugerem que a contração muscular e a insulina recrutam pools diferentes de GLUT-4 no citoplasma [67, 72] e que a contração muscular mobiliza os GLUTs mais ativos [67]. O aumento da

sensibilidade à insulina verificado pela captação de glicose pelo músculo é usualmente observado após uma única sessão de exercício, conforme demonstrado por um estudo onde a habilidade de estimular a captação de glicose era duas vezes maior na perna previamente exercitada quando comparada com a perna em repouso [73]. Estes efeitos têm curta duração e duram até 48 horas se outra sessão de exercício não for realizada [74]. Um dos mecanismos que explicam a melhora da sensibilidade insulínica após o exercício é que há um aumento da atividade da GS devido a estado de depleção de glicogênio e que esta ativação da GS pode ser devido ao aumento da atividade da AMPK [75, 76]. Este efeito pode ser prolongado pelo jejum ou atenuado pela alimentação com carboidrato. Enfim, uma única sessão de exercício aumenta a captação de glicose em pacientes diabéticos através do “bypass” dos defeitos típicos associados à resistência insulínica [74].

1.3.2. Efeitos do treinamento físico sobre a via de sinalização da insulina

O treinamento físico de curta duração leva a um rápido aumento da expressão do GLUT-4 no músculo esquelético [75].

Os resultados dos estudos sobre os efeitos do treinamento sobre o IRS-1 são muito variáveis, provavelmente devido a diferenças no treinamento, intensidade, duração do exercício e o momento da biópsia [74]. Por exemplo, quando se avaliou roedores sensíveis a insulina depois de um dia de treinamento, houve aumento da expressão do IRS-1, mas a avaliação depois de 5 dias de treinamento mostrou redução da expressão do IRS-1 [77]. Outro estudo, em humanos, reproduziu também estes achados [78]. Por outro lado um

estudo não mostrou alteração da expressão do IRS-1 após 7 dias de treinamento em diabéticos obesos [79].

Enquanto os achados sobre o IRS-1 são inconsistentes, o aumento da atividade da PI3-k foi demonstrada em modelos animais [79] e em humanos [80]. Além disto, o treinamento induz um aumento da atividade e da expressão tecidual da AMPK e este mecanismo pode mediar os efeitos do exercício nos componentes distais da via de sinalização da insulina [74].

Foi também demonstrado aumento da fosforilação da AS160 [81] pela Akt após quatro semanas de treinamento [82]. Além disso, a AMPK é também reguladora do metabolismo lipídico e sua ativação leva ao aumento da oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético e aumento da expressão de várias enzimas glicolíticas e lipogênicas no fígado que contribui para os efeitos benéficos sobre o metabolismo lipídico [71]. Então, o treinamento físico pode melhorar a sensibilidade insulínica pelo aumento da proporção de lípides alvo para oxidação, reduzindo o acúmulo de lípides que inibem a transdução do sinal [83].

1.3.3. Efeitos dos vários tipos de treinamento no paciente diabético

A posição oficial da Associação Americana de Diabetes em 2010 recomenda que pacientes com diabetes tipo 2 realizem pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbica por semana e na ausência de contraindicações eles devem realizar treinamento resistido três vezes por semana [4].

Estudos tipo coorte têm demonstrado que níveis mais elevados de condicionamento aeróbio estão associados a uma menor mortalidade cardiovascular geral em diabéticos [84, 85].

O treinamento físico produz adaptações metabólicas que resultam em melhora sustentada da sensibilidade insulínica [74]. O exercício sozinho, também tem benefícios clínicos tais como redução da A1c e aumento do VO₂max [86-88].

1.3.3.1. Treinamento aeróbio

Os benefícios do exercício aeróbio estão bem estabelecidos para o paciente diabético e uma revisão recente concluiu que intervenções mais vigorosas resultam em uma redução maior da A1c, aumento maior do VO₂max e maior sensibilidade insulínica [87, 89]. Boulé et al, realizaram uma metanálise e concluiu que a A1c era significativamente menor após a intervenção no grupo do exercício quando comparado ao grupo controle (7,65 x 8,31; P < 0,001), enquanto o peso não diferiu entre os grupos, demonstrando que o efeito sobre a A1c era independente do efeito sobre o peso corporal [86].

Uma metanálise mais recente encontrou além da redução da A1c após exercício aeróbio uma redução de 5% no LDL-colesterol [90], enquanto outra meta-análise encontrou apenas redução de triglicérides [91].

Quanto à intensidade, a maioria dos estudos demonstra que a intensidade do exercício é um melhor preditor do que o volume de exercício na queda da A1c e no aumento do VO₂max [86], apesar de um autor não ter encontrado diferença na queda da A1c

quando comparou exercício de moderada para alta intensidade com exercício de baixa para moderada intensidade [92].

O impacto do exercício sobre a pressão arterial é heterogêneo sendo descrito redução da pressão arterial [93] ou não alteração significativa [94].

A melhora da sensibilidade insulínica aferida por vários métodos tem sido descrita por vários autores [79, 95, 96] e os mecanismos envolvidos nesta melhora da ação da insulina já foram descritos na sessão - efeitos do treinamento de exercício sobre a via de sinalização da insulina.

Os efeitos anti-inflamatórios do exercício foram relatados em um estudo onde 60 pacientes portadores de diabetes tipo 2, mas sem complicações cardiovasculares foram randomizados para um grupo de exercício aeróbico e para um grupo controle e o grupo de treinamento reduziu significativamente a PCR ultra-sensível e a IL-18, além de aumentar a IL-10. A IL-10 é uma interleucina predominantemente secretada por monócitos e seus níveis séricos estão relacionados com a diminuição do risco de futuros eventos cardíacos [97].

O impacto do exercício sobre as adipocinas tem sido debatido na literatura e os achados são inconsistentes, pois, muitas vezes é difícil separar os efeitos da dieta e da perda de peso nestes estudos de intervenção. Os efeitos benéficos do exercício sobre o TNF e a PCR estão mais estabelecidos, mas a adiponectina parece aumentar com o aumento da sensibilidade insulínica e com a perda de peso [98].

1.3.3.2. Treinamento de força

Estudos demonstrando benefícios do treinamento de força em diabéticos tipo 2 são mais recentes. Dunstan et al, relataram que exercício resistido progressivamente intenso com moderada perda de peso melhorou o controle glicêmico em idosos com diabéticos tipo 2 [94]. Em outro estudo, relatou-se que o treinamento de força melhora a qualidade do músculo, a sensibilidade insulínica, promove redução da A1c e aumenta os níveis de adiponectina em diabéticos com mais de 55 anos [99]. Mais recentemente um estudo com diabéticos tipo 2, mostrou que três meses de exercício resistido resultou em melhora significativa da sensibilidade insulínica e nos níveis séricos de triglicérides [100]. Também foi demonstrado que o treinamento de força por 30 minutos, três vezes por semana, melhora a sensibilidade insulínica ativando proteínas da via de sinalização da insulina (PKB e GS) e aumentando a expressão de GLUT-4 em 40% [101]. Em um estudo comparativo o exercício resistido foi mais efetivo do que o aeróbio em melhorar o controle glicêmico e o perfil lipídico [102].

1.3.3.3. Treinamento combinado

Recentemente tem-se estudado os efeitos do exercício aeróbio associado ao exercício resistido (exercício combinado) em comparação ao aeróbio ou resistido isoladamente. Um dos primeiros estudos comparou os efeitos do exercício combinado, com um grupo de exercício aeróbio e um grupo controle em mulheres após a menopausa. Foi demonstrado que o grupo de exercício combinado melhorou mais a sensibilidade insulínica avaliada pelo clamp hiperinsulinêmico euglicêmico [96]. Um grande ensaio clínico, randomizado, comparando os efeitos do exercício aeróbio, resistido e combinado sobre o

controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2 mostrou que o grupo de exercício combinado teve uma redução adicional de 0,46% na A1c comparado com o grupo aeróbio e 0,59% quando comparado com o grupo resistido, mas neste estudo o grupo de exercício combinado fez o dobro do tempo de exercício dos outros dois grupos de intervenção, dificultando portanto a interpretação destes resultados [103].

Justificativa/Objetivos

2. Justificativa/Objetivos

2.1. Justificativa

Estudos recentes têm relatado que o exercício combinado pode ser mais efetivo em reduzir a A1c e melhorar a sensibilidade insulínica. Apesar da evidente melhora da sensibilidade insulínica promovida pelo treinamento físico, os mecanismos moleculares pelos quais este aumento da sensibilidade ocorre ainda não estão completamente esclarecidos.

2.2 Objetivos

2.2.1. Geral

- Avaliar o efeito do exercício aeróbio, resistido ou combinado em pacientes com diabetes tipo 2 após 12 semanas de treinamento.

2.2.2. Específicos

- Comparar os efeitos das várias modalidades de exercício no controle metabólico, na sensibilidade insulínica, no processo inflamatório e na secreção das adipocinas - adiponectina, resistina e visfatina - em pacientes com diabetes tipo 2.

- Quantificar e comparar a expressão do IRS-1, GLUT-4, JNK2, NFkB e fosforilação do IKK β no músculo de pacientes diabéticos antes e após 12 semanas de treinamento entre os vários tipos de exercício.

Material e Método

3. Material e Método

3.1. Delineamento da pesquisa

Oitenta e três pacientes com diabetes tipo 2 preencheram o critério de inclusão para participar deste estudo. Eles foram selecionados no ambulatório de diabetes da Universidade Federal de Uberlândia, de fevereiro de 2007 a janeiro de 2009. Os critérios de inclusão eram que apresentassem *diabetes mellitus* tipo 2 baseado no critério da Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association – ADA), que tivessem idade entre 30 e 70 anos e apresentassem IMC entre 25 e 40 kg/m². Os critérios de exclusão consistiam de terapia insulínica atual, uso de corticosteróide e condições que pudessem contra indicar esforço físico. Após testes laboratoriais e avaliação cardiovascular 35 foram excluídos e 48 foram aceitos. Entre os motivos de exclusão os principais foram: não ter disponibilidade de tempo para participar do exercício três vezes por semana, geralmente por motivo de trabalho; estar com o diabetes descompensado necessitando iniciar uso de insulina; apresentar alguma complicação do diabetes; apresentar teste ergométrico positivo; apresentar alteração ecocardiográfica ou teste ergométrico ineficaz. Estes 48 indivíduos com diabetes tipo 2 foram pareados por idade, gênero, índice de massa corporal e tempo de diagnóstico de diabetes (Tabela 1) em quatro grupos e a seguir sorteados para alocação em um das intervenções: treinamento aeróbio (Aeróbio), treinamento de força (Resistido), uma combinação de treinamento aeróbio e de força (Combinado) ou não treinamento (Controle). Cinco pacientes de cada grupo foram submetidos à biopsia muscular para posterior análise molecular. Todos os participantes assinaram o consentimento informado para participar da

pesquisa (Anexo 1). Cinco pacientes desistiram de participar da pesquisa – um não completou o estudo por problemas de saúde não relacionado à investigação e quatro não completaram por motivos pessoais (Figura 1). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (protocolo 141/06) (Anexo 2).

Tabela 1: Características utilizadas para alocação no grupo de tratamento e terapêutica em uso.

Grupo/característica	Controle	Aeróbio	Resistido	Combinado
Gênero (masc/fem)	4/8	5/7	5/7	4/8
Idade (anos)	53,42 ± 9,82	52,09 ± 8,71	54,10 ± 8,94	57,90 ± 9,82
IMC (kg/m ²)	30,03 ± 4,90	29,30 ± 2,09	31,29 ± 4,08	31,24 ± 3,88
Tempo de diagnóstico (anos)	5,25 ± 3,52	5,45 ± 4,12	7,70 ± 3,90	7,30 ± 4,97
Medicação				
Sulfonilurea	2	5	7	5
Metformina	7	10	8	10
Sulfonilurea + Metformina	2	5	5	5
Inibidor da DPP-4	0	0	0	1
Estatina	1	3	3	3
Anti-hipertensivo	4	7	8	10

Valores expressos como média ± DP. Índice de Massa Corporal (IMC). Não houve diferença entre os grupos (one-way ANOVA).

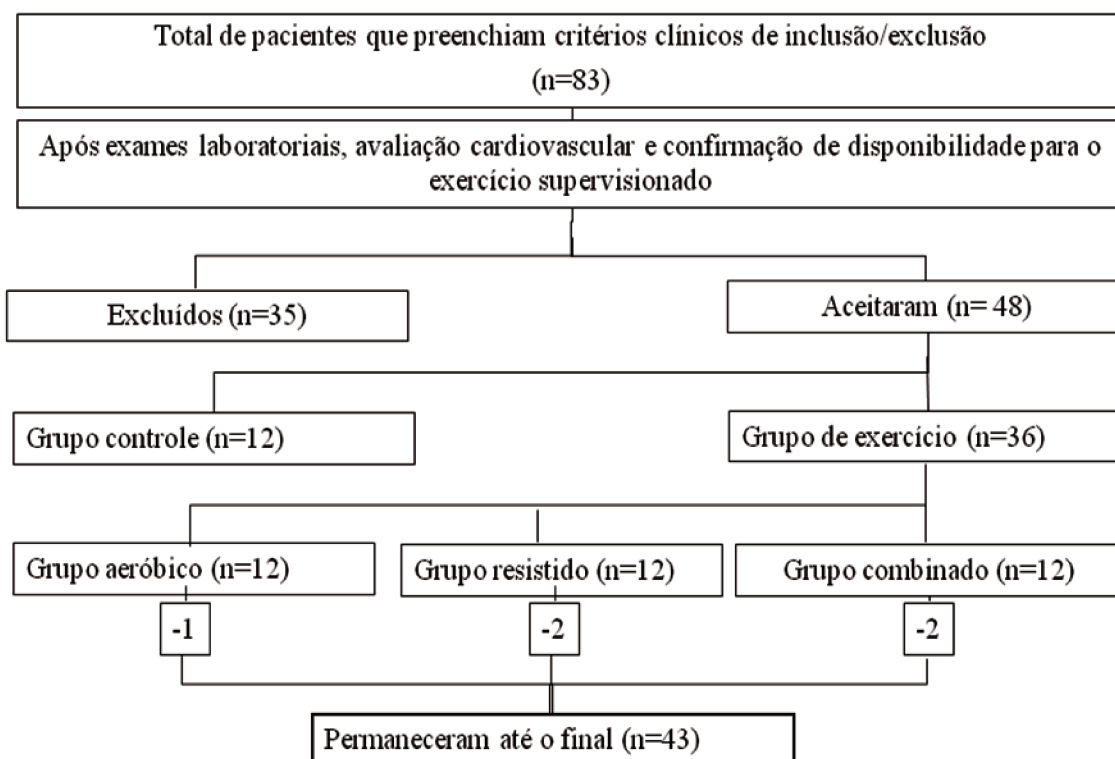


Figura 1: Diagrama de fluxo de trabalho

3.2. Participantes

Dos 48 pacientes, 62,5% eram mulheres, tinham $53,9 \pm 9,9$ anos, apresentavam IMC de $30,07 \pm 3,89$ e o tempo médio desde o diagnóstico de diabetes era de $5,9 \pm 4,3$ anos. Todos os participantes tinham sobrepeso ou obesidade. Após uma avaliação clínica, todos foram submetidos a um protocolo de exames (veja exames laboratoriais) e a uma avaliação cardiovascular que consistia na realização de eletrocardiograma, teste de esforço e ecocardiograma para afastar complicações ou qualquer patologia que pudesse contraindicar a realização de exercício. As características basais dos pacientes estão descritas na Tabela 2 e as medicações em uso estão na Tabela 1. Quanto aos anti-hipertensivos utilizados: no grupo controle 4 pacientes faziam uso de inibidores da enzima conversora

(IECA) ou antagonistas do receptor de angiotensina (BRA) e nenhum fazia uso de β -bloqueador; no grupo aeróbio 5 faziam uso de IECA e 1 de β -bloqueador; no grupo resistido 7 faziam uso de IECA e 1 de β -bloqueador; e no grupo combinado 8 faziam uso de IECA e nenhum fazia uso de β -bloqueador.

Tabela 2: Características basais dos pacientes

Grupo/Características	Controle	Aeróbio	Resistido	Combinado	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	53,41 $\pm$ 9,82	52,09 $\pm$ 8,71	54,1 $\pm$ 8,93	57,90 $\pm$ 8,06	0,50
IMC (kg/m ²)	29,59 $\pm$ 4,90	29,29 $\pm$ 2,19	30,89 $\pm$ 4,09	31,23 $\pm$ 3,88	0,66
Circunferência abdominal	97,96 $\pm$ 11,35	101,63 $\pm$ 8,77	101,88 $\pm$ 7,18	104,11 $\pm$ 5,76	0,42
Parâmetros glicêmicos					
GJ (mg/dl)	156,91 $\pm$ 49,79	148,90 $\pm$ 40,16	185,9 $\pm$ 79,46	158,80 $\pm$ 50,47	0,48
GPP (mg/dl)	149 $\pm$ 41,31	162,5 $\pm$ 63,25	195,3 $\pm$ 111,69	175,44 $\pm$ 104,68	0,50
A1c (%)	6,99 $\pm$ 0,72	7,69 $\pm$ 1,62	8,27 $\pm$ 2,43	7,55 $\pm$ 1,42	0,35
Perfil lipídico					
Col T (mg/dl)	179,25 $\pm$ 32,19	177,18 $\pm$ 23,04	164,7 $\pm$ 29,65	179,60 $\pm$ 28,82	0,61
HDL-Col (mg/dl)	45,12 $\pm$ 8,53	45,65 $\pm$ 8,89	39,00 $\pm$ 7,00	44,40 $\pm$ 8,00	0,24
LDL-Col (mg/dl)	93,58 $\pm$ 36,88	103,2 $\pm$ 22,16	88,5 $\pm$ 28,85	99,11 $\pm$ 21,03	0,24
TG (mg/dl)	201,91 $\pm$ 76,40	141,27 $\pm$ 48,32	242,50 $\pm$ 28,85	210,10 $\pm$ 160,14	0,41
Condicionamento cardiorrespiratório					
VO _{2max} (L/min)	1,63 $\pm$ 0,28	1,60 $\pm$ 0,57	1,34 $\pm$ 0,46	1,52 $\pm$ 0,47	0,69
VO _{2max} (ml/kg/min)	22,37 $\pm$ 3,64	21,28 $\pm$ 6,20	18,14 $\pm$ 4,65	19,58 $\pm$ 4,03	0,76
Pressão arterial					
PAS (mmHg)	135,83 $\pm$ 16,21	139,09 $\pm$ 13,00	137,00 $\pm$ 18,28	135,00 $\pm$ 15,09	0,94
PAD (mmHg)	85,00 $\pm$ 6,74	87,27 $\pm$ 11,90	86,00 $\pm$ 15,05	86,00 $\pm$ 8,43	0,97

Índice de Massa Corporal (IMC); Glicemia de jejum (GJ); Glicemia pós-prandial (GPP); Hemoglobina glicada A1c (A1c); Colesterol Total (Col T); HDL-Colesterol (HDL-Col); LDL-Colesterol (LDL-Col); Triglicérides (TG); Consumo Máximo de O₂ (VO_{2max}); Pressão Arterial Sistólica (PAS); Pressão Arterial Diastólica (PAD).

Dados são médias $\pm$ DP. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos ($p > 0,05$).

3.3. Cenário

A intervenção com exercício foi realizada no Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia em uma sala cedida pelo departamento de anatomia para a instalação dos equipamentos que compunham a academia. O grupo controle que também se reunia três vezes por semana para realização de alongamento, utilizava a quadra poliesportiva próxima à academia. Todos os grupos realizaram o programa de treinamento no período compreendido entre 10 de abril e 8 de julho de 2009 (12 semanas).

As análises bioquímicas foram realizadas no laboratório de análises clínicas da UFU; o eletrocardiograma de repouso e o teste de esforço foram realizados no serviço de eletrocardiografia da UFU e o ecocardiograma foi realizado pelo convênio com a Medcor.

As dosagens de insulina, adiponectina, resistina, visfatina, PCR ultra sensível, TNF- α , IL-6 foram realizadas no Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes (LIMED) do Prof. Dr. Bruno Geloneze, da UNICAMP.

Os ensaios de Immunoblots foram realizados no laboratório do Prof. Dr. José Barreto Carvalheira, da UNICAMP.

3.4. Pressão arterial e medidas antropométricas

A pressão arterial sistólica e diastólica era aferida utilizando esfigmomanômetro aneróide da marca BD.

O peso corporal e a altura foram aferidos utilizando um balança antropométrica da marca Filizola, e usados para calcular o IMC (kg/m^2). A relação cintura:quadril (RCQ) foi determinada pela medida da circunferência da cintura na região mais estreita entre o margem costal e a crista ilíaca e dividida pelo circunferência do quadril no nível da maior protuberância glútea.

3.5. Cuidado pré-treinamento

Antes de cada sessão, a glicemia capilar, a pressão arterial (PA), e a frequência cardíaca (FC) eram verificadas. Os instrutores eram orientados a seguir as seguintes recomendações: aos pacientes que apresentassem a glicemia capilar < 100 mg/dl na chegada, era oferecido 15 g de carboidrato e uma nova glicemia capilar era realizada 20 a 30 minutos depois. Se a glicemia pré exercício estivesse > 300 mg/dl, os pacientes iniciavam o exercício e tinham a glicemia capilar verificada novamente 20 a 30 minutos depois para confirmar se não havia se elevado. Se tivesse havido elevação, o exercício era interrompido. Em qualquer momento que os pacientes apresentassem sintomas de hipoglicemia, a glicemia capilar era realizada e então era oferecido 15, 20 ou 30 g de carboidrato, caso a glicemia capilar estivesse entre 70 e 50 mg/dl, entre 40 e 50 mg/dl ou < 40 mg/dl respectivamente. Sempre que um episódio de hipoglicemia ocorria, uma nova glicemia capilar era feita 10 a 15 minutos após a ingestão do referido carboidrato e caso não houvesse recuperação, uma nova ingestão era permitida até que a glicemia normalizasse.

Para que o exercício fosse iniciado era necessário que a pressão arterial estivesse $< 140/90$ mmHg. Se o paciente apresentasse uma pressão arterial $> 140/90$ mmHg, ele era convidado a ficar sentado, em repouso, por 10 minutos quando sua pressão arterial era novamente aferida. Não era permitido nenhum tipo de exercício naquele dia se este nível pressórico não fosse alcançado [104].

3.6. Força muscular e consumo máximo de oxigênio (VO_{2max})

O teste de uma repetição máxima (1RM) foi usado para determinar a força muscular para todos os exercício de força - leg press, supino, puxada, remada sentada, desenvolvimento de ombro, abdominal e flexão de perna – antes de cada sessão de treinamento. Os pacientes se aqueciam realizando duas séries de 10 repetições de cada exercício usando cargas leves, cinco minutos antes do teste, para evitar lesão. Três minutos de descanso era permitido entre as repetições.

Para prescrever o exercício aeróbio os pacientes eram submetidos a um teste de esforço em um ciclo ergômetro (ERGO-FIT, Pirmasens, Germany) com a temperatura na sala mantida entre 24 e 26°C. Os participantes faziam alongamento e dois minutos de bicicleta sem carga no ciclo ergômetro para fins de aquecimento. A frequência cardíaca era monitorada continuamente com um monitor cardíaco (Polar Electro Oy, Finlândia) e uma amostra de sangue (25 µL) era obtida do lobo da orelha no fim de cada estágio para determinação do limiar do lactato.

O teste começava com uma carga de 25 W, que era aumentada em 25 W a cada 2 minutos até a exaustão. A análise do gás era realizada por um sistema disponível comercialmente (FITMATE, COMED, Italy) para medir o consumo máximo de oxigênio durante o teste, mas como a maioria dos indivíduos não era capaz de sustentar o exercício pelo tempo suficiente para determinar acuradamente o VO_{2max} , a carga de treinamento do grupo aeróbio e combinado foi determinada pelo limiar do lactato (LT).

3.7. Intervenção: Programa de treinamento de exercício

Os participantes foram alocados em sessões de treinamento físico de 60 minutos, três vezes por semana durante 12 semanas.

A rotina do treinamento de força (grupo resistido) era focada nos grandes grupos musculares. Consistia de um circuito de sete exercícios: leg press, supino, puxada, remada sentada, desenvolvimento de ombro, abdominal e flexão de perna. Durante as duas primeiras semanas, os participantes realizavam duas séries com 10 repetições com uma carga de 50% da 1RM e dois minutos de descanso entre as voltas do circuito. Durante as semanas restantes (3^a a 12^a semana) os participantes realizavam quatro séries de 8 a 12 repetições e a carga era constantemente corrigida de tal forma que todas as séries eram sustentadas até a exaustão. O treinamento aeróbio consistia em pedalar a uma frequência cardíaca do limiar do lactato. Durante a primeira semana eles treinavam por 20 minutos, seguido de um incremento de 10 minutos a cada semana até chegar a 50 minutos de sessão de treinamento. O treinamento combinado consistia de treinamento de força intercalado com treinamento aeróbio realizado na mesma intensidade e a metade do volume dos grupos aeróbio e resistido. Os participantes randomizados para o grupo de não treinamento (grupo controle) iam à universidade 3 vezes por semana, exatamente como os outros três grupos para realizar exercícios de alongamento também supervisionados por instrutores com a intenção de promover a participação, mas não com o objetivo de provocar alterações na força muscular ou desempenho cardiovascular.

3.8. Exames laboratoriais

Os parâmetros bioquímicos de glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, potássio, sódio, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gamaglutamil transferase, creatino kinase e fosfatase alcalina foram determinadas por métodos colorimétricos usando kits comerciais (Abbott, Abbott Park, Ill., USA) com o aparelho Architect c8000 analyzer (Abbott, USA). A hemoglobina glicada A1c foi realizada em Imunoensaio por Turbidimetria no equipamento Dimension RXL Max SIEMENS (Siemens, Chattanooga, Tennessee, USA). Cortisol e TSH (Thyroid Stimulating Hormone) foram determinados por quimioluminescência (Diagnostic Products Corporation, LA, USA). O hemograma foi realizado automaticamente em um equipamento Coulter STKS (Coulter Electronics, Miami, Flórida, USA).

Insulina plasmática (Human Insulin Elisa Kit/ Cat. No.:EZHI-14K; Linco Research, St. Charles, MO, USA), adiponectina (human Adiponectin/Cat. No.: DY1065; R&D Systems, Inc., Minneapolis, Mn, USA), PCR (human CRP/ Cat. No.: DY1707; R&D Systems), resistin (human Resistin/ Cat. No.: DY1359; Ryogen LLC, R&D Systems, Minneapolis, Mn, USA), visfatin (Visfatin C-Terminal Human/ Cat. No.:EK-003-80; Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Phoenix, Arizona, USA), TNF-alfa (Human TNF- α Immunoassay/ Cat. No.: DTA00C/STA00C/PDTA00C; R&D Systems, Inc.) e IL-6 (Human IL-6; Cat. No.:D6050/S6050/PD6050; R&D Systems, Inc.) foram quantificados por enzima imonensaio (ELISA) com os kits comerciais disponíveis indicados entre parênteses.

O índice HOMA-IR (Homeostase Model Assessment Insulin Resistance Index) foi calculado usando a equação $[(\text{insulina sérica em jejum (uU/mL)} \times \text{glicose plasmática em jejum (mmol/L)}) / 22.5]$.

3.9. Microbi psia do músculo esquelético

A biópsia muscular por agulha fina – também denominada microbiópsia muscular – foi obtida por um instrumento automático (Pro-Mag TM Ultra, Ecomed, Rio de Janeiro, RJ, Brasil). A biópsia foi realizada sob visualização ultrassonográfica. Foram utilizadas agulhas descartáveis de 10 cm de comprimento e 14 gauge. O equipamento ultrassonográfico utilizado foi Medison Sonoace 8000 com um transdutor linear de 10 MHz, banda larga. O paciente recebia uma anestesia local (Xiloca na 2%) sem vasoconstrictor com uma agulha longa de 8 cm de comprimento e 22 gauge de calibre, incluindo pele, subcutâneo e músculo. Sob visualização ultrassonográfica a agulha era posicionada no terço superior da coxa e dirigida ao músculo *vastus lateralis*, com o tiro paralelo ao f mur (Figura 2). Um fragmento de músculo de 15 mm era obtido, colocado em mini tubos e imediatamente congelado em nitrogênio líquido até ser estocado a -80 C para posterior realização das análises moleculares.



Figura 2: Imagem ultrassonográfica da microbiopsia muscular

3.10. Expressão tecidual de proteínas

As amostras de músculo obtidas antes e após a intervenção foram homogeneizadas em tampão de extração contendo (mm): Tris 100 (pH 7.4), pirofosfato de sódio 100, fluoreto de sódio 100, EDTA 10, vanadato de sódio 10 e fluoreto de fenilmetilsulfonil (PMSF) 2, e 0.1 mg aprotinina ml⁻¹ e Triton-X100 1% a 4°C com gerador Polytron PTA 20S (Brinkmann Instruments model PT 10/35) operado a uma velocidade máxima de 30 segundos. Os extratos foram centrifugados a 15.000 r.p.m. (9000 g) e 4°C em um rotor Beckman 70.1 Ti (Palo Alto, CA, USA) por 40 minutos para remover material insolúvel, e os sobrenadantes destas amostras foram usadas para a quantificação protéica pelo método de Bradford. As proteínas foram desnaturadas por fervura em tampão Lammlí contendo DTT 100mm executado em SDS-PAGE, transferidos para a membrana que foi bloqueada, sondada e desenvolvida. Os anticorpos utilizados para o imunoblotting foram o anti-IRS-1 (ab64954),

anti-GLUT-4 (ab65976), anti-JNK2 (ab69648), anti-NFkB (ab31481) da Abcam® e anti-pIKK (ab2687) da Cell Signalling®. Bandas imunorreativas foram detectadas pelo método de quimioluminescência reforçada (RPN 2108; Amersham Biosciences - Suécia) e quantificados por densitometria óptica (Scion Image software, ScionCorp, Frederick, MD, USA) nas radiografias reveladas.

3.11. Análise estatística

Os dados foram analisados pelo programa para computador SPSS, versão 17.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EUA). Todos os parâmetros foram descritos como médias $\pm$ DP. Utilizamos a análise de variância (ANOVA) no esquema de parcelas subdivididas no tempo para estabelecer as diferenças significantes entre os grupos antes e depois do treinamento. Para as variáveis que não apresentavam distribuição normal, um logaritmo foi aplicado para transformar os dados. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. Resultados

No início do estudo cada um dos grupos tinha um perfil semelhante para todos os parâmetros, como demonstrado na tabela 2.

Durante todo o período da intervenção – 12 semanas – o comparecimento médio nas sessões foi de 96% no grupo combinado, 99% no grupo resistido, 97% no grupo aeróbio e 97% no grupo controle.

Como demonstrado na Tabela 3, o peso, IMC e a RCQ não diferiu entre os grupos antes e após o treinamento ($P>0,05$). Os dados apresentados na tabela 3, se referem aos 43 pacientes que permaneceram até o final do estudo.

Tabela 3: Parâmetros antropométricos, condicionamento cardiorrespiratório, pressão arterial, controle metabólico, perfil lipídico, resistência insulínica, adipocinas e marcadores inflamatórios antes e após 12 semanas de treinamento.

Grupo/características	Controle		Aeróbio		Resistido		Combinado	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Parâmetros antropométricos								
Peso (kg)	75,8 ± 13,2	76,0 ± 12,9	76,6 ± 15,7	76,1 ± 16,2	76,9 ± 10,8	76,6 ± 10,8	78,2 ± 9,5	77,9 ± 9,4
IMC (kg/m ²)	30,0 ± 4,9	30,1 ± 4,8	29,3 ± 2,2	29,1 ± 2,4	32,1 ± 3,8	30,8 ± 5,0	31,2 ± 3,9	31,1 ± 3,5
RCQ	0,98 ± 0,07	0,98 ± 0,10	1,00 ± 0,06	0,99 ± 0,06	1,02 ± 0,06	0,99 ± 0,06	1,02 ± 0,09	1,02 ± 0,08
C, Cardiorrespiratório								
VO _{2max} (ml/kg/min)	22,4 ± 3,6	22,8 ± 4,7	19,8 ± 4,6	23,0 ± 4,6*	17,0 ± 4,0	18,9 ± 2,7	19,6 ± 4,0	20,5 ± 2,8
Pressão Arterial								
PAS (mmHg) *	136 ± 16	124 ± 17	141 ± 14	131 ± 16	135 ± 20	125 ± 14	133 ± 16	129 ± 13
PAD (mmHg) *	85 ± 7	78 ± 10	89 ± 13	80 ± 10	84 ± 14	81 ± 10	86 ± 9	79 ± 4
Controle metabólico								
GJ(mg/dl) *	149 ± 43	125 ± 21	147 ± 42	127 ± 36	194 ± 80	166 ± 61	155 ± 42	142 ± 37
GPP (mg/dl) *	147 ± 43	131 ± 39	163 ± 67	122 ± 36	202 ± 116	191 ± 93	172 ± 86	151 ± 4
A1c (%)	6,94 ± 0,74	7,07 ± 0,70	7,63 ± 1,70	7,42 ± 1,48	8,51 ± 2,45	8,24 ± 2,13	7,6 ± 1,12	7,53 ± 1,05
Perfil lipídico								
Col T (mg/dl) *	180 ± 34	168 ± 36	183 ± 23	166 ± 31	164 ± 30	153 ± 26	181 ± 29	179 ± 30
HDL-Col (mg/dl) *	44 ± 8	42 ± 8	47 ± 10	44 ± 8	39 ± 8	35 ± 4	46 ± 8	47 ± 8
LDL-Col (mg/dl)	94 ± 39	95 ± 31	108 ± 22	97 ± 27	89 ± 31	85 ± 21	103 ± 18	106 ± 20
TG (mg/dl) *	208 ± 77	157 ± 65	142 ± 48	128 ± 55	236 ± 231	155 ± 76	158 ± 87	132 ± 69
Resistência Insulínica								
HOMA-IR	3,91 ± 4,42	4,28 ± 5,74	2,45 ± 1,31	2,24 ± 1,52	4,54 ± 3,94	4,07 ± 2,90	3,14 ± 2,12	2,59 ± 1,31
Adipocinas								
Adiponectina (ug/ml)	5,07 ± 5,50	3,75 ± 2,93	5,58 ± 5,73	3,38 ± 2,22	4,45 ± 4,12	5,13 ± 4,30	5,98 ± 3,43	6,58 ± 5,44
Visfatina (ng/ml) *	103,57 ± 55,06	134,12 ± 72,06	112,24 ± 45,83	131,54 ± 58,38	112,11 ± 42,85	142,25 ± 51,04	116,19 ± 75,41	127,46 ± 45,22
Resistina (ng/ml)	8,24 ± 1,66	8,02 ± 1,43	7,34 ± 1,36	7,19 ± 1,08	8,54 ± 1,46	7,62 ± 1,68	8,21 ± 3,13	7,57 ± 2,89
Marcadores Inflamatórios								
PCR (mg/dl) *	0,15 ± 0,4	0,12 ± 0,4	0,14 ± 0,4	0,12 ± 0,3	0,16 ± 0,2	0,14 ± 0,1	0,15 ± 0,3	0,14 ± 0,2
TNF-α (pg/ml)	2,29 ± 0,46	2,74 ± 1,10	2,38 ± 1,31	2,46 ± 1,26	2,91 ± 2,44	4,76 ± 5,18	3,47 ± 1,40	3,10 ± 1,08
IL-6 (pg/ml)	23,69 ± 9,81	21,29 ± 0,91	21,15 ± 1,44	21,06 ± 1,36	21,39 ± 2,60	26,11 ± 18,43	20,93 ± 0,86	20,23 ± 0,83

Índice de Massa Corporal (IMC); Glicemia de jejum (GJ); Glicemia pós-prandial (GPP); Hemoglobina glicada A1c (A1c); Colesterol Total (Col T); HDL-Colesterol (HDL-Col); LDL-Colesterol (LDL-Col); Triglicérides (TG); Consumo Máximo de O₂ (VO_{2max}); Pressão Arterial Sistólica (PAS); Pressão Arterial Diastólica (PAD); Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index(HOMA-IR); Proteína C reativa ultra sensível (PCR-us); Fator de Necrose Tumoral-α (TNF-α); e Interleucina-6 (IL-6).

Dados são médias ± DP. * p<0,05 para basal e após treinamento em média nos grupos (ANOVA – esquema parcelas subdivididas no tempo).

Como esperado, o exercício aeróbio aumentou o VO_{2max} (ml/kg/min) [19,81 (SD 4,64) para 23,04 (SD 4,61)] em 16,3% após o treinamento ($P<0,05$) (Gráfico 1).

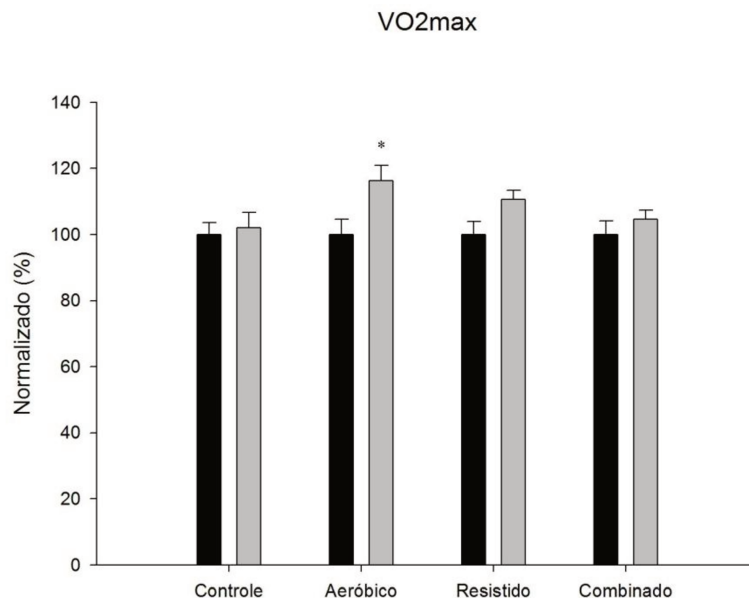


Gráfico 1: VO_{2max} antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado.

Todos os quatro grupos apresentaram redução da pressão arterial (tanto sistólica quanto diastólica) (Gráfico 2), glicemia de jejum e pós-prandial (Gráfico 3) e níveis de colesterol total e triglicérides (Gráfico 4) ($p<0,05$). Houve também uma queda do HDL-colesterol nos grupos controle, aeróbio e resistido ($p<0,05$), sendo que no grupo combinado este parâmetro não se alterou, como mostrado na tabela 3.

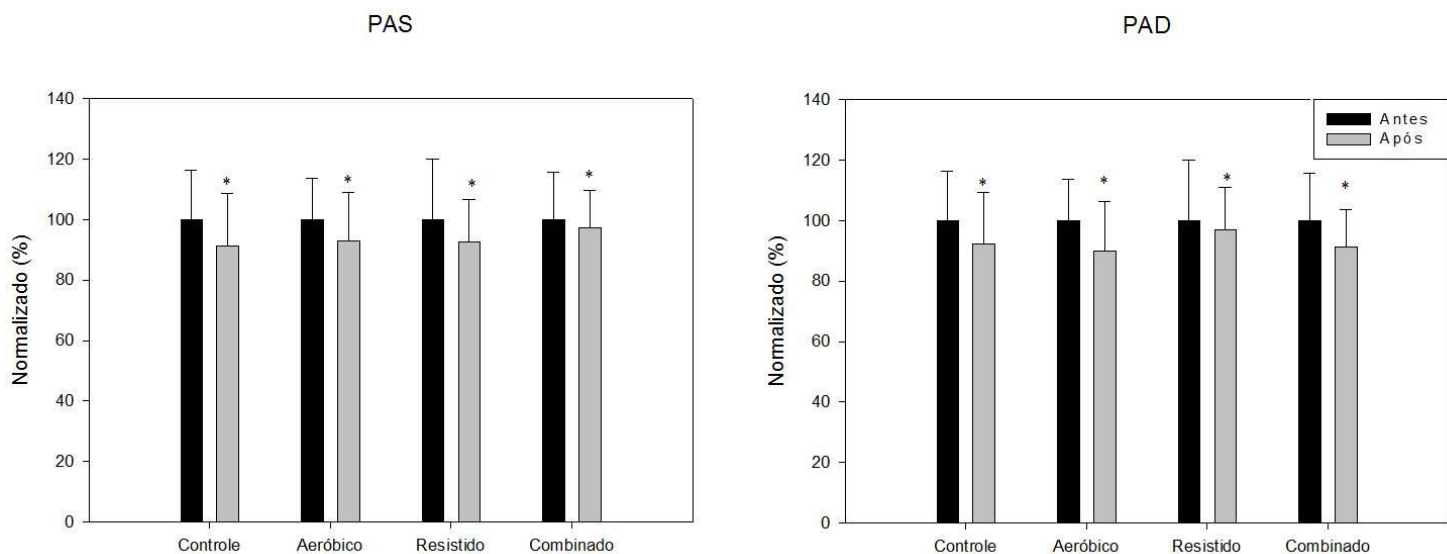


Gráfico 2: Pressão arterial sistólica e diastólica antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbico, Resistido e Combinado.

* $p < 0,05$ na média de todos os grupos antes e após o treinamento.

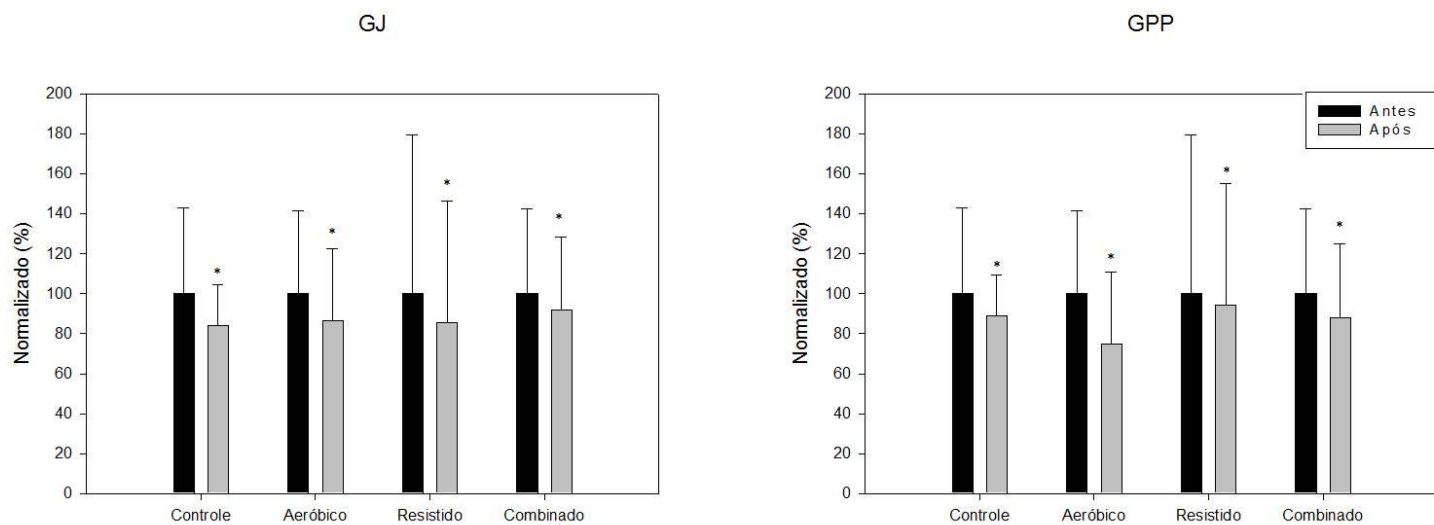


Gráfico 3: Glicemia de jejum e pós-prandial antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbico, Resistido e Combinado.

* $p < 0,05$ na média de todos os grupos antes e após o treinamento.

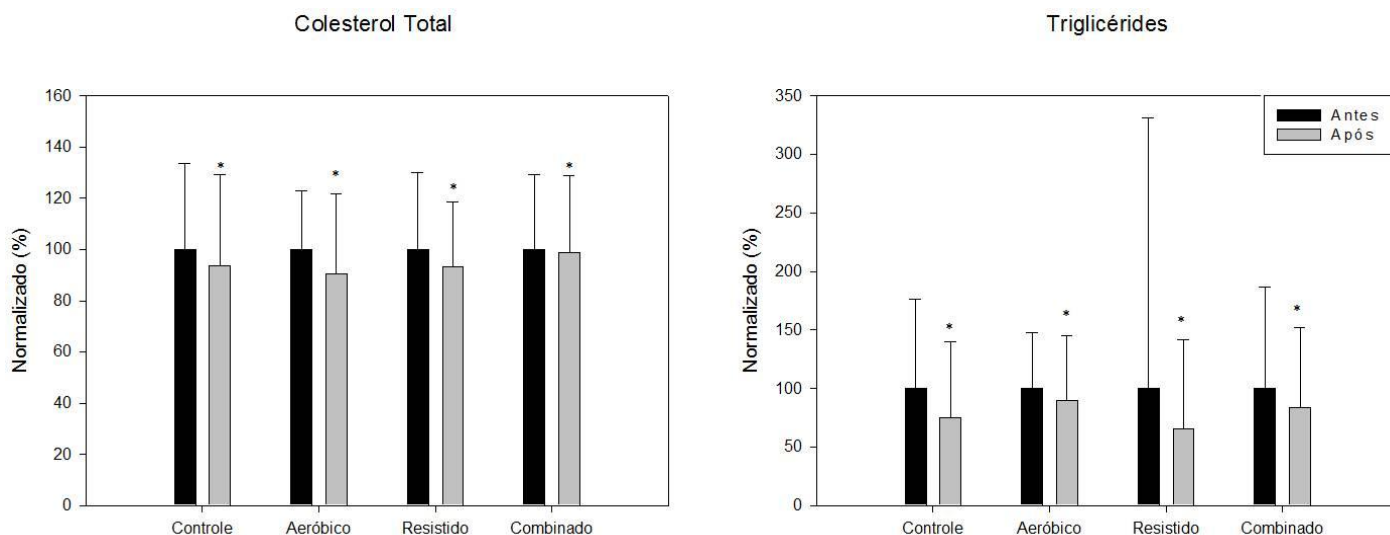


Gráfico 4: Colesterol total e triglicérides antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado.

* $p < 0,05$ na média de todos os grupos antes e após o treinamento.

Apesar de um discreto aumento da A1c no grupo controle e uma discreta diminuição nos grupos de treinamento, não alcançou significância estatística, como demonstrado na tabela 3.

Os níveis de insulina, HOMA-IR, adiponectina e resistina não diferiram entre os grupos após o treinamento ($p > 0,05$).

A concentração plasmática de visfatina aumentou em todos os grupos após o treinamento ($p > 0,05$) (Gráfico 5), mas não houve diferença entre os grupos.

Visfatina

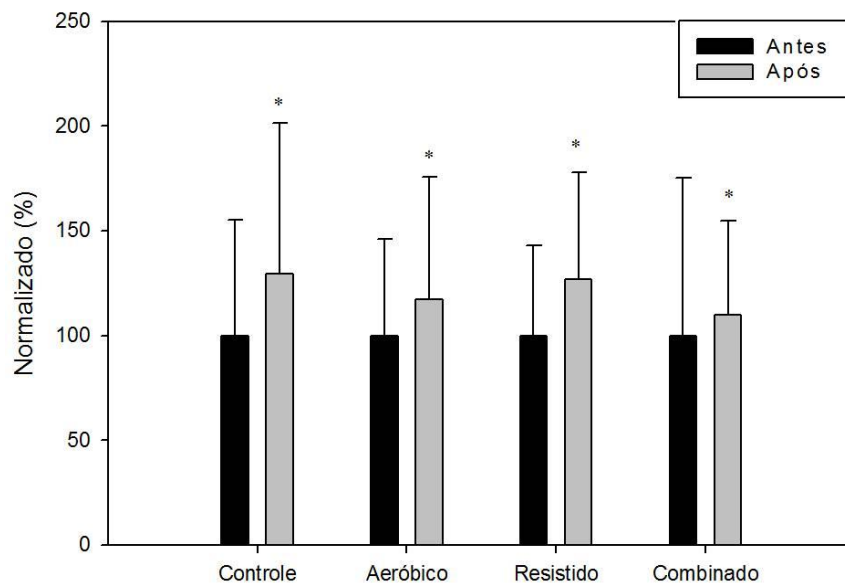


Gráfico 5: Níveis de visfatina antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbico, Resistido e Combinado. * $p < 0,05$ na média de todos os grupos antes e após o treinamento.

Proteína c reativa ultra-sensível (PCR-us) diminuiu em todos os grupos incluindo o grupo controle ($P < 0,05$) (Gráfico 6). $\text{TNF-}\alpha$ e IL-6 apresentaram uma tendência de elevação no grupo resistido, mas sem significância estatística como mostrado na tabela 3.

Proteína C reativa ultra sensível

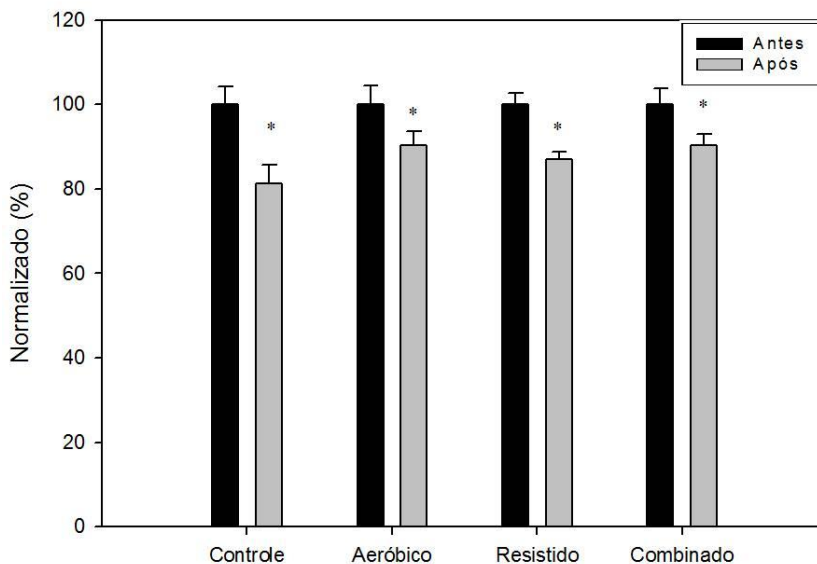


Gráfico 6: PCR-us antes e após o treinamento nos grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Combinado. * $p < 0,05$ na média de todos os grupos antes e após o treinamento.

Após o treinamento não houve mudança na expressão do GLUT-4, JNK2, pIKK β , NFkB, como mostra a figura 3.

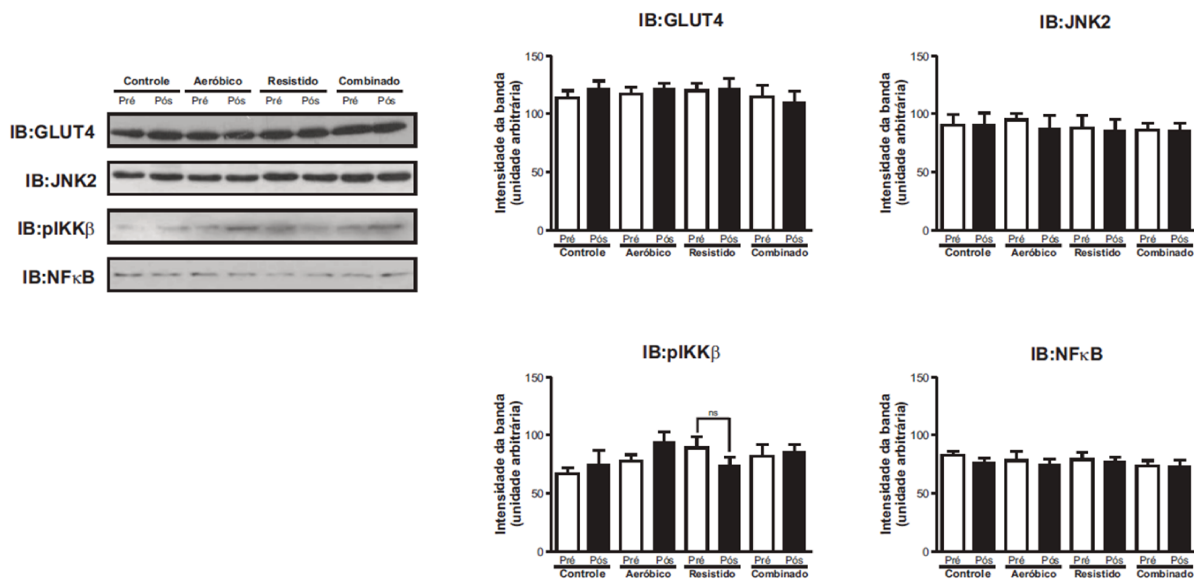


Figura 3: Imunoblots: Expressão protéica do GLUT-4, JNK2, NFkB, pIKK β no grupos Controle, Aeróbio, Resistido e Cominado antes e depois do treinamento.

Após o treinamento, a expressão tecidual do IRS-1 (Figura 4) aumentou em 65,1% no resistido ($p < 0,05$) e 89,7% no grupo combinado ($p < 0,01$).

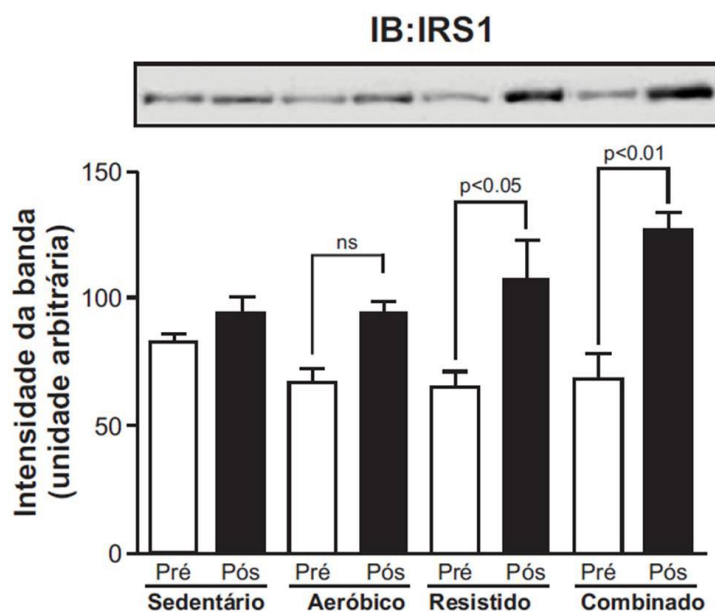


Figura 4: Imunoblots: Expressão protéica do IRS-1 no grupo Controle, Aeróbico, Resistido e Combinado antes e após o treinamento.

Durante o treinamento de exercício, quatro pacientes tiveram sua medicação anti-hipertensiva diminuída – dois no grupo aeróbico (redução de 18,1%) e dois no grupo combinado (20%). Em relação às medicações anti-diabéticas orais, dois pacientes reduziram a sulfoniluréia – um no grupo resistido e um no grupo combinado (redução de 10% em cada grupo). As razões para estas alterações foram sempre hipoglicemia documentada pela glicemia capilar e hipotensão aferida durante o exercício. Os episódios de hipoglicemia ocorreram somente nos grupos resistido e combinado e eles foram similares em frequência entre estes grupos. As doses das medicações relatadas acima não foram reduzidas em nenhum paciente do grupo controle.

5. Discussão

Todos os quatro grupos (controle, aeróbio, resistido e combinado) apresentaram diminuição da pressão arterial, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, colesterol total e triglicérides e da PCRus, mas somente os grupos resistido e combinado demonstraram aumento da expressão tecidual do IRS-1 após o treinamento. A melhora destes parâmetros nos grupos de treinamento e no grupo controle pode refletir diferenças em variáveis não controláveis, tais como dieta, melhor adesão ao tratamento farmacológico ou até a redução das drogas antidiabéticas e antihipertensivas nos grupos treinados, mas os achados moleculares confirmam os efeitos benéficos do treinamento de exercício.

A melhora na capacidade aeróbica foi demonstrada pelo aumento significativo do $\text{VO}_{2\text{max}}$ de 16,3% no grupo aeróbio, que é comparável com outros estudos que utilizaram o mesmo tipo de treinamento [92, 97, 105].

Os efeitos do treinamento de exercício sobre a pressão arterial, perfil lipídico e controle glicêmico são heterogêneos. A maioria das diretrizes clínicas nacionais e internacionais recomenda a atividade física regular, principalmente o exercício aeróbio no sentido de ajudar na redução dos níveis pressóricos e redução do risco cardiovascular [106, 107]. Nosso estudo encontrou redução da pressão em todos os grupos e este fenômeno também foi descrito por Gordon et al. [93] que demonstraram uma diminuição significativa na pressão arterial sistólica após treinamento resistido em pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, outro estudo não encontrou qualquer redução na pressão arterial após o treinamento de exercício resistido [94]. Em nosso estudo, a pressão arterial também diminuiu após as 12 semanas no grupo controle, então esta queda da PA nos grupos de treinamento não pode ser atribuída ao exercício.

O impacto do treinamento de exercício sobre o perfil lipídico é variável. Os possíveis mecanismos que explicam a melhora do perfil lipídico incluem o aumento da expressão no músculo e no tecido adiposo do PPAR γ e PGC-1 α após o treinamento como demonstrado por Ruschke et al. [108]. Alguns estudos relataram redução do LDL-colesterol após treinamento aeróbico e resistido [92, 93]. Outro estudo demonstrou uma tendência à redução dos níveis de triglicérides somente após exercício resistido [95], enquanto Boulet et al. não encontraram qualquer alteração em uma metanálise envolvendo exercício aeróbico, resistido e combinado. Nosso achado em relação à queda dos níveis séricos do HDL-colesterol nos grupos aeróbico, resistido e controle foi inesperado porque a maioria dos estudos relata aumento ou nenhuma alteração [102].

A surpreendente redução na pressão arterial, controle glicêmico e perfil lipídico no grupo controle pode refletir a melhor adesão à dieta e medicação neste grupo. A ausência de diferenças demonstráveis nestes parâmetros entre os grupos em nosso estudo pode ter sido influenciada pela ausência de perda de peso, como sugerido por outros autores [58, 94].

O efeito do treinamento de exercício sobre a redução da A1c tem sido relatado por vários pesquisadores que usaram protocolos com exercício aeróbico, resistido e combinado [92, 102, 103]. A ausência de redução significativa nos níveis da A1c pode ser devido ao número limitado de participantes, a duração do treinamento, o bom controle metabólico geral inicial da nossa amostra (refletido por uma A1c média de 7,5%) e uma pequena redução na dose da medicação antidiabética oral vista em dois dos grupos, o que reforça a noção de que o exercício confere benefícios.

Em relação à resistência insulínica, em nosso estudo, o HOMA-IR não mostrou alteração após o treinamento, o que está de acordo com outros estudos que não foram capazes de detectar alterações no índice HOMA apesar de uma diminuição da A1c [92, 94]. Contrastando com estes

dados, aumento da sensibilidade insulínica foi demonstrado após o treinamento sem alteração na A1c [96]. Estes dados discrepantes podem refletir os diferentes métodos utilizados para avaliar a sensibilidade insulínica, pois, o clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico é considerado o mais sensível em estimar a ação da insulina.

Os níveis de adiponectina, uma citocina produzida pelo tecido adiposo, se correlaciona com a resistência insulínica. Os níveis de adiponectina em nossos pacientes não se alteraram após o treinamento, e estes dados estão de acordo com outros estudos que demonstraram que os níveis de adiponectina não são afetados pelo exercício apesar da melhora da sensibilidade insulínica [97, 109], mas que só se elevam quando há perda de peso também demonstrado por vários pesquisadores em diferentes protocolos [109-111].

Os efeitos fisiológicos da visfatina ainda não são completamente compreendidos, mas tem sido referida como sendo uma adipocina benéfica, com um efeito sensibilizador da insulina. Nosso achado de aumento dos níveis de visfatina em todos os grupos após o treinamento, incluindo o grupo controle, discorda daqueles de outros estudos que demonstraram redução no grupo após o treinamento e nenhuma alteração no grupo controle [112, 113]. Uma publicação recente encontrou que a perda de peso está associada a aumento nos níveis de visfatina e melhora da sensibilidade insulínica em mulheres obesas não diabéticas [114].

Os efeitos anti-inflamatórios do exercício têm sido discutidos recentemente e os dados são conflitantes [115, 116]. Dados de diferentes estudos longitudinais mostram redução dos níveis de PCR, sugerindo que a atividade física poderia suprimir a inflamação sistêmica de baixo grau [47]. Em nosso estudo, encontramos uma redução dos níveis de PCR-us em todos os grupos e uma tendência de aumento do TNF- α e da IL-6 no grupo do exercício resistido. Uma revisão recente considera que as alterações nos níveis de IL-6 devido ao exercício resistido são dependentes do tipo de treinamento e do estado de treinamento do indivíduo e que futuras pesquisas devem

estabelecer a relação entre as citocinas pró e anti-inflamatórias [117]. A PCR-us é um marcador de inflamação não específico, e muitos fatores (i.e. dieta e drogas) [118] poderiam ser responsáveis pela redução de seus níveis no grupo controle. Um estudo [98] demonstrou que o efeito antiinflamatório do treinamento de exercício depende da modalidade de exercício (alta intensidade ou longa duração e preferencialmente combinado) e é independente da perda de peso. Em contraste, outro estudo [116] encontrou uma tendência ao aumento do TNF- α após exercício combinado em mulheres pré e pós menopausadas, o qual também foi relatado em nossos dados. Com relação a IL-6, vários estudos têm demonstrado que músculos em exercício produzem IL-6. Este dado sugere que a IL-6 exerce efeitos inibitórios sobre o TNF- α , e isto leva ao aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias bem conhecidas, tais como IL-10 e IL-1ra. Parece que a IL-6 tem um importante papel na produção hepática de glicose durante a contração muscular para prevenir hipoglicemia na presença de uma sensibilidade aumentada [119].

Tem sido postulado que a atividade da via de inflamação do I κ B/NF κ B pode ser um importante mecanismo molecular responsável pela resistência insulínica no músculo. NF κ B é uma família de fatores de transcrição que regula a transcrição de genes pró-inflamatórios. Em uma célula não estimulada o NF κ B está predominantemente localizado no citoplasma, associado com uma proteína inibitória I κ B. Muitos estímulos, incluindo citocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS), hiperglicemia e ácidos graxos livres ativam a I κ B Kinase (IKK) – a quinase acima do I κ B. Sob ativação de fatores inflamatórios, a IKK fosforila o I κ B causando degradação do I κ B. Após a liberação do I κ B o NF κ B transloca do citoplasma para o núcleo e se liga a genes alvos para estimular a transcrição de mediadores inflamatórios tais como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Sriwijitkamol et al, demonstraram que o treinamento aeróbio por 8 semanas aumentou I κ B e reduziu o conteúdo muscular de TNF- α sugerindo diminuição da sinalização I κ B/NF κ B e este aumento do I κ B, não foi associado a alterações plasmáticas de TNF- α , IL-6, ácidos graxos livres

e adiponectina em diabéticos tipo 2. [120]. Nosso estudo não encontrou alteração da expressão de NFkB nem do IKK fosforilado após os vários tipos de treinamento, mas este autor anteriormente citado demonstrou aumento do conteúdo total da proteína NFkB, mas não da fosforilação do IKK após o treinamento, o que concorda com nossos achados. Estas discrepâncias podem ser justificadas pela diferença no tempo de treinamento e no tempo da biópsia que em nosso estudo foi após mais de 60 horas da última sessão de exercício e neste estudo foi entre 24 e 36 horas.

Outra via de sinalização da inflamação, a c-jun N-terminal kinase (JNK) também está ativada na obesidade e no diabetes tipo 2 [121, 122]. A JNK é membro de uma superfamília complexa de MAP serina/treonina proteína quinase e são conhecidas como quinases ativadas por stress, incluindo hiperglicemia, ROS, stress oxidativo, stress osmótico e citocinas pro inflamatórias [121]. Tanto a JNK quanto a IKK β servem como inibidores da sinalização da insulina por induzir a fosforilação inibitória do IRS-1 em serina 307 [122]. Tem sido proposto uma ligação entre inflamação metabólica, resistência insulínica e estresse do retículo endoplasmático e recentemente um estudo demonstrou que o exercício de natação em ratos obesos foi capaz de reduzir estas moléculas inflamatórias (JNK, I κ B e NFkB) em tecido adiposo e fígado [122]. Nosso estudo não mostrou alteração da expressão da JNK2 após 12 semanas de treinamento aeróbio, resistido e combinado, que pode ser explicado pelo fato da biópsia ter sido realizada após 48 horas da última sessão de exercício, pois, na maioria dos estudos a biópsia é feita entre 24 e 48 horas quando ainda estão presentes os efeitos do exercício agudo.

O aumento da expressão gênica do GLUT-4 ou de sua expressão tecidual tem sido relatado em vários estudos após o treinamento com exercício aeróbio [77, 79, 123] ou resistido [101, 124, 125]. Em 2002, MacLean et al. demonstraram que o exercício induz um aumento transitório dos níveis de RNAm do GLUT-4 que fazem um pico em 12 horas e retornam ao normal em 24 horas.

Kraniou et al. em 2004 observaram que após um dia de treinamento aeróbio não havia aumento expressivo do conteúdo de GLUT-4, mas que após 7 dias houve um aumento de 3,6 vezes em pacientes diabéticos tipo 2 e concluiu que este aumento do conteúdo de GLUT-4 é conseqüente a um repetitivo e transitório aumento na expressão gênica que se segue a cada sessão de exercício levando a um acúmulo gradual do conteúdo de GLUT-4 apesar do RNAm GLUT-4 voltar ao normal entre os estímulos de exercício. Também já se demonstrou que os níveis de GLUT-4 no músculo caem rapidamente após a parada do treinamento [126], com autores demonstrando que retornam ao nível normal 40 [127] ou 90 horas [128] após a última sessão de exercício. No presente estudo, a biópsia foi realizada entre 60 e 96 horas após a última sessão de exercício, o que explica os níveis normais desta proteína.

Têm sido demonstrados defeitos na transdução do sinal de insulina no músculo esquelético de pessoas com diabetes tipo 2 [5, 35]. Os efeitos do treinamento de exercício sobre o IRS-1 e IRS-2 são altamente variáveis [74]. Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo no qual as três diferentes modalidades de exercício é comparada antes e depois de um treinamento com um grupo controle com respeito à expressão de um intermediário da via de sinalização de insulina em pacientes com diabetes tipo 2. Nós encontramos um aumento importante na expressão do IRS-1 após o treinamento nos grupos resistido e combinado. Este achado é conflitante com um relato de diminuição da expressão do IRS-1 em humanos, comparando corredores habituais com controles sedentários [78] e com o achado de um aumento da expressão do IRS-1 após um dia de treinamento com subsequente redução após 5 dias de treinamento em roedores submetidos a natação exaustiva [77]. Há um relato de aumento da disponibilidade da glicose insulino-mediada em pacientes com diabetes tipo 2, a qual ocorreu sem alterações nos intermediários da sinalização da insulina (i.e., IRS-1, IRS-1, PI3K e PKC), mas resultou em aumento do conteúdo de GLUT-4. Neste estudo, o tempo de treinamento foi de 7 dias e a biópsia foi realizada 16 horas após a

última sessão de exercício [79]. Outro autor, estudou 10 diabéticos tipo 2 comparando com 7 controles saudáveis e promoveu exercício de força para uma das pernas de cada voluntário enquanto a outra perna servia de controle. Ele encontrou que o exercício de força por 30 minutos, três vezes por semana, por 6 semanas, aumentou o conteúdo de GLUT-4 em 40% e também aumentou a expressão do IR, PKB- α/β e GS [101]. Estes dados conflitantes provavelmente refletem a influência de diferenças no treinamento, momento da biópsia e heterogeneidade da amostra analisada. Por exemplo, um autor [78] que comparou um grupo de exercício aeróbio e um grupo controle, encontrou diminuição da expressão do IRS-1 no grupo treinado, mas o grupo treinado era dez anos mais velho do que o grupo controle, com possibilidade, portanto, de ser mais insulino-resistente, levando a dificuldade de interpretação dos resultados. Em nosso estudo a idade não diferiu entre os grupos e nós realizamos a biópsia antes e depois do treinamento. Além disso, nós tivemos o cuidado de realizar a biópsia entre 60 e 96 horas após a última sessão de exercício para afastar o efeito do exercício agudo que pode durar até 48 horas.

A principal limitação de nosso estudo é o pequeno tamanho da amostra, que pode ter limitado o poder de nosso estudo de demonstrar diferenças entre os grupos. Outro problema pode ser o fato de que a maioria dos pacientes tinha um bom controle metabólico, antes da intervenção. Então, o impacto do exercício poderia ser menos claro. A escolha do índice HOMA para aferir a sensibilidade insulínica também pode ter limitado nossa habilidade de detectar os efeitos sensibilizadores do exercício.

Conclusão

6. Conclusão

Em conclusão, nós demonstramos que os treinamento aeróbio, resistido e combinado afetou favoravelmente os parâmetros glicêmicos, o colesterol total, os triglicérides, a pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica e a PCR-us em pacientes com diabetes tipo 2, sendo que isto também ocorreu com o grupo controle. O achado molecular – aumento da expressão do IRS-1 – só ocorreu nos grupos de exercício resistido e combinado, implicando estas duas modalidades numa maior influência na sensibilização da insulina.

7. Referências

1. Petersen KF and Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med*. 2006; 119(5 Suppl 1): S10-6.
2. Innovative care for chronic health conditions. *Rev Panam Salud Publica*. 2002; 12(1): 71-4.
3. Shaw JE, Sicree RA, and Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 87(1): 4-14.
4. *Standards of medical care in diabetes*, in *Diabetes Care*. 2010. p. S11-61.
5. Bjornholm M and Zierath JR. Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in Type II diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2005; 33(Pt 2): 354-7.
6. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, and 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(12): 1000-7.
7. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 1999; 341(4): 240-6.
8. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes*. 1999; 48(8): 1600-6.
9. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, and Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest*. 1994; 93(6): 2438-46.
10. Kelley DE, He J, Menshikova EV, and Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51(10): 2944-50.
11. Kahn CR, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed, ed. L.W. Wilkins. 2005, Boston: Joslin Diabetes Center. 328p.
12. Ferrannini E, *Insulin Secretion*, ed. E. Cerasi. 2004, Pisa: Science Press. 97.
13. Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, Holm N, and Beck-Nielsen H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1995; 95(2): 690-8.
14. Hayden MR. Islet amyloid, metabolic syndrome, and the natural progressive history of type 2 diabetes mellitus. *JOP*. 2002; 3(5): 126-38.
15. Gerich JE. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes? *Diabetes*. 2002; 51 Suppl 1: S117-21.
16. Trout KK, Homko C, and Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs*. 2007; 8(4): 305-18.
17. Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(2): 79-86.
18. Ferrannini E and Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens*. 1998; 16(7): 895-906.
19. Berson SA and Yalow RS. Immunochemical distinction between insulins with identical amino-acid sequences. *Nature*. 1961; 191: 1392-3.
20. Reaven GM. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab*. 2005; 1(1): 9-14.
21. Geloneze B and Tambascia MA. [Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50(2): 208-15.

22. Pacini G and Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003; 17(3): 305-22.
23. Cobelli C, Toffolo GM, Dalla Man C, Campioni M, Denti P, Caumo A et al. Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293(1): E1-E15.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, and Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7): 412-9.
25. Haffner SM, Miettinen H, and Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 1997; 20(7): 1087-92.
26. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, and Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72(2): 219-20.
27. UK Prospective Diabetes Study. V. Characteristics of newly presenting type 2 diabetic patients: estimated insulin sensitivity and islet 4-cell function. Multi-centre study. *Diabet Med.* 1988; 5(5): 444-8.
28. Zecchin HG SM, Bases Moleculares do Diabete Melito Tipo 2. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. *Endocrinologia.* 2007, São Paulo: Atheneu.
29. Chavez BE HR, Type 2 Diabetes: Insulin Resistance, Beta Cell Dysfunction, and Other Metabolic and Hormonal Abnormalities. In: Fonseca, VA. *Clinical Diabetes: translating research in into practice.* . 2006, Philadelphia: Saunders Elsevier.
30. Bagust A and Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM.* 2003; 96(4): 281-8.
31. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, and Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52(1): 102-10.
32. Opie EL. The Relation Of Diabetes Mellitus to Lesions of the Pancreas. Hyaline Degeneration of the Islands Of Langerhans. *J Exp Med.* 1901; 5(5): 527-40.
33. Westermarck P, Wernstedt C, O'Brien TD, Hayden DW, and Johnson KH. Islet amyloid in type 2 human diabetes mellitus and adult diabetic cats contains a novel putative polypeptide hormone. *Am J Pathol.* 1987; 127(3): 414-7.
34. Cooper GJ, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, and Reid KB. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84(23): 8628-32.
35. Frojdo S, Vidal H, and Pirola L. Alterations of insulin signaling in type 2 diabetes: a review of the current evidence from humans. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1792(2): 83-92.
36. Cozzone D, Frojdo S, Disse E, Debar C, Laville M, Pirola L et al. Isoform-specific defects of insulin stimulation of Akt/protein kinase B (PKB) in skeletal muscle cells from type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2008; 51(3): 512-21.
37. Krook A, Roth RA, Jiang XJ, Zierath JR, and Wallberg-Henriksson H. Insulin-stimulated Akt kinase activity is reduced in skeletal muscle from NIDDM subjects. *Diabetes.* 1998; 47(8): 1281-6.
38. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000; 105(3): 311-20.
39. Kim YB, Nikoulina SE, Ciaraldi TP, Henry RR, and Kahn BB. Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 1999; 104(6): 733-41.
40. Beeson M, Sajjan MP, Dizon M, Grebenev D, Gomez-Daspert J, Miura A et al. Activation of protein kinase C-zeta by insulin and phosphatidylinositol-3,4,5-(PO4)3 is defective in muscle in type 2

- diabetes and impaired glucose tolerance: amelioration by rosiglitazone and exercise. *Diabetes*. 2003; 52(8): 1926-34.
41. Kim YB, Kotani K, Ciaraldi TP, Henry RR, and Kahn BB. Insulin-stimulated protein kinase C lambda/zeta activity is reduced in skeletal muscle of humans with obesity and type 2 diabetes: reversal with weight reduction. *Diabetes*. 2003; 52(8): 1935-42.
 42. Trujillo ME and Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*. 2006; 27(7): 762-78.
 43. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, and Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007; 18(3-4): 313-25.
 44. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, and Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3): 1023-33.
 45. Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, and Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007; 17(8): 275-83.
 46. Hotamisligil GS, Shargill NS, and Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259(5091): 87-91.
 47. Mathur N and Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2008; 2008: 109502.
 48. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420(6917): 868-74.
 49. Dandona P, Aljada A, and Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004; 25(1): 4-7.
 50. Zhang K and Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*. 2008; 454(7203): 455-62.
 51. Sharma NK, Das SK, Mondal AK, Hackney OG, Chu WS, Kern PA et al. Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11): 4532-41.
 52. Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, Mohammed BS, Eagon JC, Hotamisligil GS et al. Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes*. 2009; 58(3): 693-700.
 53. Boden G. Endoplasmic reticulum stress: another link between obesity and insulin resistance/inflammation? *Diabetes*. 2009; 58(3): 518-9.
 54. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, and Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997; 40(11): 1286-92.
 55. Herder C, Illig T, Rathmann W, Martin S, Haastert B, Muller-Scholze S et al. Inflammation and type 2 diabetes: results from KORA Augsburg. *Gesundheitswesen*. 2005; 67 Suppl 1: S115-21.
 56. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003; 52(3): 812-7.
 57. Donath MY and Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(2): 98-107.
 58. Suskin NG, Heigenhauser G, Afzal R, Finegood D, Gerstein HC, and McKelvie RS. The effects of exercise training on insulin resistance in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14(6): 803-8.
 59. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and

- Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003; 107(24): 3109-16.
60. Hawkins MN, Raven PB, Snell PG, Stray-Gundersen J, and Levine BD. Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39(1): 103-7.
 61. Powers SK HE, *Fisiologia do Exercício - Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho*. 3 ed, ed. Manole. 2006.
 62. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20(4): 537-44.
 63. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka Pet et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344(18): 1343-50.
 64. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 393-403.
 65. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, and Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9323): 2072-7.
 66. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, and McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(3): 736-44.
 67. Hayashi T, Wojtaszewski JF, and Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1997; 273(6 Pt 1): E1039-51.
 68. Santos JM, Ribeiro SB, Gaya AR, Appell HJ, and Duarte JA. Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. *Int J Sports Med*. 2008; 29(10): 785-94.
 69. Neshar R, Karl IE, and Kipnis DM. Dissociation of effects of insulin and contraction on glucose transport in rat epitrochlearis muscle. *Am J Physiol*. 1985; 249(3 Pt 1): C226-32.
 70. Lund S, Holman GD, Schmitz O, and Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(13): 5817-21.
 71. Rutter GA, Da Silva Xavier G, and Leclerc I. Roles of 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) in mammalian glucose homeostasis. *Biochem J*. 2003; 375(Pt 1): 1-16.
 72. Douen AG, Ramlal T, Rastogi S, Bilan PJ, Cartee GD, Vranic Met et al. Exercise induces recruitment of the "insulin-responsive glucose transporter". Evidence for distinct intracellular insulin- and exercise-recruitable transporter pools in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1990; 265(23): 13427-30.
 73. Richter EA, Mikines KJ, Galbo H, and Kiens B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 1989; 66(2): 876-85.
 74. Hawley JA and Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008; 192(1): 127-35.
 75. Kraniou GN, Cameron-Smith D, and Hargreaves M. Effect of short-term training on GLUT-4 mRNA and protein expression in human skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2004; 89(5): 559-63.
 76. Koval JA, Maezono K, Patti ME, Pendergrass M, DeFronzo RA, and Mandarino LJ. Effects of exercise and insulin on insulin signaling proteins in human skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31(7): 998-1004.
 77. Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, Song XM, 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(1): 38-43.
 78. Yu M, Blomstrand E, Chibalin AV, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR, and Krook A. Exercise-associated differences in an array of proteins involved in signal transduction and glucose transport. *J Appl Physiol*. 2001; 90(1): 29-34.

79. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro Det al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49(12): 2983-92.
80. Houmard JA, Shaw CD, Hickey MS, and Tanner CJ. Effect of short-term exercise training on insulin-stimulated PI 3-kinase activity in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999; 277(6 Pt 1): E1055-60.
81. Deshmukh A, Coffey VG, Zhong Z, Chibalin AV, Hawley JA, and Zierath JR. Exercise-induced phosphorylation of the novel Akt substrates AS160 and filamin A in human skeletal muscle. *Diabetes*. 2006; 55(6): 1776-82.
82. Lessard SJ, Rivas DA, Chen ZP, Bonen A, Febbraio MA, Reeder DWet al. Tissue-specific effects of rosiglitazone and exercise in the treatment of lipid-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56(7): 1856-64.
83. Hawley JA and Lessard SJ. Mitochondrial function: use it or lose it. *Diabetologia*. 2007; 50(4): 699-702.
84. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest ELet al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(1): 83-8.
85. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, and Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2000; 132(8): 605-11.
86. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, and Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001; 286(10): 1218-27.
87. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, and Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol*. 2010; 47(1): 15-22.
88. Praet SF and van Loon LJ. Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2009; 46(4): 263-78.
89. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, and Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003; 46(8): 1071-81.
90. Kelley GA and Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health*. 2007; 121(9): 643-55.
91. Thomas DE, Elliott EJ, and Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD002968.
92. Hansen D, Dendale P, Jonkers RA, Beelen M, Manders RJ, Corluy Let al. Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA(1c) in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2009; 52(9): 1789-97.
93. Gordon LA, Morrison EY, McGrowder DA, Young R, Fraser YT, Zamora EMet al. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BMC Complement Altern Med*. 2008; 8: 21.
94. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw Jet al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(10): 1729-36.
95. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, and Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 557-62.
96. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, and Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(11): 2977-82.

97. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14(6): 837-43.
98. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009.
99. Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, and Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci*. 2007; 4(1): 19-27.
100. Misra A, Alappan NK, Vikram NK, Goel K, Gupta N, Mittal K et al. Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31(7): 1282-7.
101. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, and Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53(2): 294-305.
102. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86(8): 1527-33.
103. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 147(6): 357-69.
104. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, and Vanhees L. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005; 12(4): 326-31.
105. Ferrara CM, Goldberg AP, Ortmeyer HK, and Ryan AS. Effects of aerobic and resistive exercise training on glucose disposal and skeletal muscle metabolism in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61(5): 480-7.
106. Nefrologia SBdCSBdHSBd. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95((1 supl.1)): 1-51.
107. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2007; 16(3): 135-232.
108. Ruschke K, Fishbein L, Dietrich A, Kloting N, Tonjes A, Oberbach A et al. Gene expression of PPARgamma and PGC-1alpha in human omental and subcutaneous adipose tissues is related to insulin resistance markers and mediates beneficial effects of physical training. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162(3): 515-23.
109. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283(4): E861-5.
110. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003; 11(9): 1048-54.
111. Bluher M, Brennan AM, Kelesidis T, Kratzsch J, Fasshauer M, Kralisch S et al. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays. *Diabetes Care*. 2007; 30(2): 280-5.

112. Lee KJ, Shin YA, Lee KY, Jun TW, and Song W. Aerobic exercise training-induced decrease in plasma visfatin and insulin resistance in obese female adolescents. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2010; 20(4): 275-81.
113. Haus JM, Solomon TP, Marchetti CM, O'Leary VB, Brooks LM, Gonzalez Fet al. Decreased visfatin after exercise training correlates with improved glucose tolerance. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(6): 1255-60.
114. Agueda M, Lasa A, Simon E, Ares R, Larrarte E, and Labayen I. Association of circulating visfatin concentrations with insulin resistance and low-grade inflammation after dietary energy restriction in Spanish obese non-diabetic women: Role of body composition changes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010.
115. Puglisi MJ and Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and adiponectin by diet, exercise, and weight loss. *J Nutr.* 2008; 138(12): 2293-6.
116. Hayase H, Nomura S, Abe T, and Izawa T. Relation between fat distributions and several plasma adipocytokines after exercise training in premenopausal and postmenopausal women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2002; 21(2): 105-13.
117. Calle MC and Fernandez ML. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Pract.* 2010; 4(4): 259-69.
118. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, and Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999; 100(3): 230-5.
119. Febbraio MA and Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002; 16(11): 1335-47.
120. Sriwijitkamol A, Christ-Roberts C, Berria R, Eagan P, Pratipanawatr T, DeFronzo RAet al. Reduced skeletal muscle inhibitor of kappaB beta content is associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetes: reversal by exercise training. *Diabetes.* 2006; 55(3): 760-7.
121. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, and Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23(5): 599-622.
122. da Luz G, Frederico MJ, da Silva S, Vitto MF, Cesconetto PA, de Pinho RAet al. Endurance exercise training ameliorates insulin resistance and reticulum stress in adipose and hepatic tissue in obese rats. *Eur J Appl Physiol.* 2011.
123. Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap Set al. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism.* 2004; 53(9): 1233-42.
124. Yaspelkis BB, 3rd, Singh MK, Trevino B, Krisan AD, and Collins DE. Resistance training increases glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 2002; 175(4): 315-23.
125. Yaspelkis BB, 3rd. Resistance training improves insulin signaling and action in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* 2006; 34(1): 42-6.
126. Vukovich MD, Arciero PJ, Kohrt WM, Racette SB, Hansen PA, and Holloszy JO. Changes in insulin action and GLUT-4 with 6 days of inactivity in endurance runners. *J Appl Physiol.* 1996; 80(1): 240-4.
127. Host HH, Hansen PA, Nolte LA, Chen MM, and Holloszy JO. Rapid reversal of adaptive increases in muscle GLUT-4 and glucose transport capacity after training cessation. *J Appl Physiol.* 1998; 84(3): 798-802.
128. Kawanaka K, Tabata I, Katsuta S, and Higuchi M. Changes in insulin-stimulated glucose transport and GLUT-4 protein in rat skeletal muscle after training. *J Appl Physiol.* 1997; 83(6): 2043-7.

8. Anexos

8.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96)

Eu _____, RG
_____, nascido em ____/____/____ e domiciliado à

município de _____ Telefone _____, usuário (ou responsável
legal pelo _____ usuário)
_____, declaro
que consinto em participar como voluntário do Projeto de Pesquisa intitulado “Efeitos do
exercício físico sobre a resistência insulínica em pacientes portadores de diabetes tipo 2 “sob
responsabilidade dos pesquisadores: Maria Luiza Mendonça Pereira Fernandes, Vivian
Lamounier, Romeu Paulo Martins Silva Lamounier, Prof. Dr. Foued Salmen Espindola e Prof.
Dr. Paulo Tannus Jorge

1. Nós, os pesquisadores gostaríamos de informá-lo que será realizada uma pesquisa que avalia através da análise de componentes do sangue e da saliva o efeito do exercício físico aeróbio (bicicleta ergométrica) e resistido (musculação) sobre o controle do diabetes. O objetivo deste estudo é verificar qual tipo de exercício é mais benéfico para o paciente diabético e por que mecanismos este benefício se faz. Através desta pesquisa poderemos compreender melhor o papel do exercício físico no controle dos pacientes diabéticos.

2. Seleção dos voluntários: serão selecionados pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 que não estiverem em uso de insulina e não forem portadores de doenças debilitantes que os impeçam de realizar as atividades físicas propostas. O voluntário passará por um programa de treinamento físico de exercício aeróbio ou resistido ou aeróbio mais resistido de acordo com a entrada no programa, por um período de 4 meses. Cada voluntário realizará no início e no final de cada mês um teste crescente com incremento de carga, aeróbio ou resistido e no término será submetido a mesma avaliação laboratorial feita no início do estudo.
3. Durante a realização da pesquisa, o voluntário estará sob acompanhamento médico realizado pela endocrinologista que se responsabilizará clinicamente pelo mesmo.
4. O voluntário poderá consultar os pesquisadores em qualquer época, pessoalmente ou pelos telefones (34) 3216-3230, (34) 9197-6809, ou o Comitê de Ética e Pesquisa (3239-4531) para esclarecimento de quaisquer dúvidas.
5. A participação neste estudo é voluntária e a qualquer momento e por qualquer razão pode ser interrompida sem nenhum prejuízo para o voluntário.
6. As informações coletadas a respeito dos voluntários ficarão à disposição, caso necessário, das autoridades regulamentadoras, dos participantes do estudo ou assistentes, e esta informação será mantida em sigilo e se os resultados forem publicados, o voluntário não será identificado.
7. O voluntário não receberá nenhum ganho financeiro para participar da pesquisa.
8. Este termo apresenta-se em duas vias, uma destinada ao usuário ou seu representante legal e a outra ao pesquisador.

Confirmando por meio deste, que concordo em participar deste estudo de maneira inteiramente voluntária.

_____, ____ de ____ de ____.

Voluntário/ Responsável

Pesquisador

Obs: Este termo apresenta-se em duas vias, uma destinada ao usuário ou seu representante legal e a outra ao pesquisador.

Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Medicina
Instituto de Genética e Bioquímica - Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular.

8.2. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

8.2.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa nº 141/06 (em 29 de maio de 2006)


Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
CEP 38400-089 - FONE/FAX (+55) 3239-4131

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Nº 141/06

Registro CEP: 096/06

Projeto Pesquisa: "Efeitos do exercício físico sobre a resistência insulínica em pacientes portadores de diabetes tipo 2"

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Paulo Tarínus Jorge, Co-Responsável Prof. Foued Salmem Espindola.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado.

O CEP/UFU lembra que:

a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito da pesquisa.

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.

Data para entrega do Relatório Parcial: dezembro/2007.
Data para entrega do Relatório Final: maio/2008.

Uberlândia, 29 de maio de 2006.


Prof.ª Dra. Sandra Fereziinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador:
(Para parecer aprovado ou aprovado com ressalvas)

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.1) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.2).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineado no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.2), ignorando sua própria, exceto quando parecer necessário para não prejudicar ao sujeito participante ou quando constatar comprometimento da integridade física ou psicológica do participante (Res. CNS Item III.3.2).

05/12/07


8.2.2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa nº 451/07 (em novembro de 2007)



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4531

ANÁLISE FINAL Nº 451/07 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU: 096/06

Projeto Pesquisa: "Efeitos do exercício físico sobre a resistência insulínica em pacientes portadores de diabetes tipo 2"

Pesquisador: Paulo Tannus Jorge

SITUAÇÃO: ADENDO AO PROTOCOLO APRESENTA AS SEGUINTE SITUAÇÃO:

- A alteração solicitada (acrescentar o procedimento de microbiópsia) não influencia no mérito da pesquisa, ao contrário, reforça-o e também não ferem os princípios éticos da pesquisa em seres humanos.

SITUAÇÃO: ADENDO AO PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

Uberlândia, 09 de Novembro de 2007.


Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador:

(Para parecer Aprovado ou Aprovado com Recomendações)

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu estado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em língua por ele lido (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve descontinuar a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprova (Res. CNS Item III.3.e), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ao dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que não possam ser avaliados.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos adversos que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações no conteúdo do protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviar-las também à mesma, junto com o parecer aprovado do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.



8.3. Dados individuais dos participantes do estudo

Segue abaixo as tabelas contendo os valores individuais dos participantes do estudo.

Grupo C = Grupo Controle

Grupo A = Grupo Aeróbio

Grupo R = Grupo Resistido

Grupo CB = Grupo Combinado

T = Tempo da coleta: 0 = Coleta antes da intervenção

1 = Coleta após a intervenção

T. Diag. = Tempo de diagnóstico

Gen. = Gênero: 0 = Feminino

1 = Masculino

Observação: As células em branco correspondem a dados que não estiveram disponíveis por problemas nos ensaios ou foram excluídos da análise devido a mudança na medicação.

8.3.1. Dados referentes aos participantes do Grupo Controle

Grupo	T	Idade	T.Diag	Gen	GJ	GPP	A1c	COLT	HDL	LDL	TG	FC	PAS	PAD	PESO	IMC	CC	Quadril	RCQ	VO2	Insul	HOMA	Adipo	PCR	Resist	TNF	Visfat	IL6
C	0	61	6	0	128	121	7,4	235	58	149	139	81	110	80	57,60	24,29	87,50	97,00	0,90	20,30	3,11	0,98	1,76	13,80	8,23		52,28	19,20
C	0	38	2	0	138	144	6,6	173	41	97	175	71	110	80	57,30	24,80	87,00	95,50	0,91	26,80	6,22	2,09	1,05	21,38	6,42	1,58	89,89	21,74
C	0	68	2	0	92	100	7,3	152	62	56	172	78	130	80							10,36	2,25	7,64	8,20	8,84	2,10	149,35	22,14
C	0	51	5	0	142	186	7,1	198	41	135	108	78	150	90	66,10	27,51	86,30	97,90	0,88	28,20	6,54	2,34	17,01	9,38	6,26	2,16	27,13	19,03
C	0	59	9	0	170	218	7,9	159	36	52	356	83	140	80	69,80	27,78	90,00	98,30	0,92		6,40	2,69	13,48	18,74	7,75	1,84	49,26	21,17
C	0	62	5	0	108	96	5,39					67	130	80	75,70	31,11	99,20	99,20	1,00	17,70	6,91	1,67	1,69	16,15	8,47	2,42	59,51	53,10
C	0	48	2	0	218		7,7	227	43,5	147	178	78	120	80	83,10	32,06	111,00	108,00	1,03	20,30	15,55	6,53	1,40	18,47	11,01		149,35	21,36
C	0	38	3	0	140	175	7,3	198	44	89	323	72	140	100	88,10	37,15	108,10	115,20	0,94	22,70	8,93	3,24	3,79	16,96	9,38	3,09	197,51	20,43
C	0	55	11	1	233	175	6,6	165	39	92	168	76	160	90	79,20	28,06	103,40	97,50	1,06	19,60	6,17	3,87		10,10	8,43	2,24	162,62	
C	0	46	1	1	122	94	6	117	40	30	233	90	140	90	81,80	28,81	95,60	97,80	0,98	23,40	5,78	1,74	0,94	16,50	5,63	2,80	89,89	20,80
C	0	64	11	1	146	169	7,1	175	39	84	259	71	150	80	73,30	28,45	100,50	96,60	1,04		5,83	2,30	1,59					21,55
C	0	51	6	1				175	42	97	181	105	150	90	101,80	40,27	121,00	109,80	1,10		27,00	17,20	5,51	15,88	10,25	2,39	112,43	20,07
C	1	61	6	0	109	127	7,6	222	54	147	104	83	120	80	59,50	25,09	87,50	98,00	0,89	21,90	4,27	1,15	2,59	9,72	7,82		71,73	22,95
C	1	38	2	0	105	102	6,9	161	39	87	176	82	110	80	58,80	25,45	89,00	96,00	0,93	32,10	6,27	1,63	1,17	16,05	6,60	1,34	94,67	20,43
C	1	68	2	0	109	131	6,2	125	56	51	88	80	120	70							26,52	7,14	10,82	6,97	8,30	2,07	251,10	20,80
C	1	51	5	0	143	119	7,3	177	35	124	88	62	140	90	66,10	27,51	88,50	99,80	0,89	18,80	6,96	2,46	4,35	6,79	6,07	2,04	94,67	20,98
C	1	59	9	0	142	197	8	185	35	95	276	83	100	70	69,00	27,47	88,50	98,00	0,90		9,36	3,28	6,81	13,77	6,66	3,74	149,35	20,98
C	1	62	5	0	84	102	5,8					73	120	90	76,70	31,52	101,90	111,30	0,92	16,80	13,12	2,72	1,48	17,73	8,73	1,98	221,16	20,98
C	1	48	2	0	144		7,6	203	44,8	112,4	229	88	110	60	81,00	31,25	110,00	108,00	1,02	25,40	8,51	3,03	1,56	15,00	10,77		162,62	22,14
C	1	38	3	0	136	169	7,9	170	39	96	175	96	140	80	89,00	37,53	109,60	113,80	0,96	21,90	6,40	2,15	4,48	16,47	9,62	4,00	119,87	19,89
C	1	55	11	1	138	86	6,82	132	33	78	105	81	160	90	82,00	29,05	104,40	96,00	1,09	21,30	8,79	3,00	2,94	5,65	8,21	2,89	112,43	
C	1	46	1	1	121	96	6,5	116	42	45	147	87	120	70	83,00	29,23	98,00	102,00	0,96	24,40	5,71	1,71	0,74	11,84	6,28	2,07	197,51	21,55
C	1	64	11	1	144	182	7,1	211	46	120	225	70	140	90	70,30	27,29	96,40	94,60	1,02		3,65	1,30	2,28		8,16			20,98
C	1	51	6	1				145	37	85	115	108	110	70	101,00	39,95	130,00	106,00	1,23		35,97	21,85	5,78	14,69	9,05	4,52	0,22	22,50

8.3.2. Dados referentes aos participantes do Grupo Aeróbio

Grupos	T	Idade	T.Diag	Gen	GJ	GPP	A1c	COLT	HDL	LDL	TG	FC	PAS	PAD	PESO	IMC	CC	Quadril	RCQ	VO2	Insul	HOMA	Adipo	PCR	Resist	TNF	Visfat	IL6
A	0	57	2	0	100		6,3	160	63	85	59	79			61,10	27,71	91,50	96,00	0,95		8,79	2,71	12,16	16,47	7,75	3,81	89,89	20,43
A	0	56	10	0	212	270	11,5	168	45	82	207	92	130	80	63,30	28,51	98,00	99,00	0,99	17,90	1,77	0,99	11,14	17,68	7,69	2,07	149,35	21,36
A	0	56	8	0	148	138	7,8	182	51	105	128	67	140	80	58,80	27,97	94,80	95,00	1,00	10,40	6,26	2,47	13,83	20,95	8,43	1,27	68,92	20,07
A	0	59	3	0	147	106	6,7	183	41	121	103	76	150	70	74,60	29,14	108,50	106,50	1,02	17,80	11,37	3,45	2,28	17,06	6,53	1,17	32,72	20,43
A	0	37	3	0	122	114	6,5					72	140	100	74,40	27,66	100,00	98,70	1,01		7,66	2,40	3,26	14,76	7,73	3,26	162,62	20,61
A	0	50	1	0				221	49,2	141,2	153	77	140	100	68,70	29,93	93,00	109,60	0,85	21,00	3,25	1,36	13,63	16,15	6,68	1,90	128,33	19,89
A	0	61	15	1	203	196	8,09					88	140	80	72,00	25,82	96,50	100,00	0,97	25,20	4,85	1,76	1,46	8,51	4,54	1,55	61,61	20,98
A	0	55	5	1	117	130	7,3					70	120	90	73,50	29,44	97,00	92,50	1,05		6,96	2,10	0,49	15,17	9,77	5,16	138,03	22,74
A	0	49	8	1	191	272	9,4	213	43	132	189	75	170	110	95,90	30,96	108,00	102,50	1,05	22,00			0,62	14,47		1,34	128,33	19,89
A	0	58	3	1	123	136	6,7	158	31	94	166	70			108,90	33,99	118,40	109,70	1,08	20,00	18,52	5,58	0,99	4,72	7,43		162,62	21,55
A	0	35	2	1	103	104	6	180	54	100	130	78	140	90	91,00	31,12	112,30	110,00	1,02	24,20	6,32	1,70	1,51	11,86	6,84	2,27		24,65
A	1	57	2	0	81		6,3	142	58	75	45	92			61,20	27,75	89,30	95,30	0,94		1,90	0,38	7,00	14,38	6,63	3,43	119,87	20,07
A	1	56	10	0	198	188	10,8	156	43	84	191	81	120	70	61,00	27,48	93,00	96,50	0,96	18,00	2,30	1,13	3,31	15,12	8,38	1,76	99,95	19,70
A	1	56	8	0	132	118	7,3	157	48	94	74	81	130	70	56,90	27,06	89,00	92,50	0,96	17,00	7,10	2,31	6,63	15,75	7,41	1,39	49,26	20,96
A	1	59	3	0	113	112	6,3	151	38	89	121	86	160	80	72,00	28,13	103,00	105,00	0,98	24,10	10,36	2,89	2,65	13,89	6,11	1,27	94,67	20,62
A	1	37	3	0	117	94	6,7					72	110	80	74,40	27,66	97,70	97,80	1,00		4,34	1,25	4,29	12,08	6,59	4,22	138,03	21,94
A	1	50	1	0				232	49,9	143,5	193	79	130	80	68,60	29,89	93,70	107,70	0,87	18,60	2,44	1,04	5,31	14,10	5,96	1,45	162,62	20,07
A	1	61	15	1	175	110	8,57					99	110	70	72,00	25,82	92,00	98,00	0,94	28,50	5,30	2,29	2,07	6,81	6,00	2,70	221,16	22,95
A	1	55	5	1	114	87	7,4					62	140	90	74,20	29,72	96,00	90,60	1,06		9,50	2,68	0,47	12,27	9,40	4,76	49,26	22,34
A	1	49	8	1	135	178	8,4	194	38	137	95	80	140	80	93,10	30,06	105,00	99,50	1,06	25,20	9,79	3,26	0,99	16,45	7,85	1,84	162,62	19,89
A	1	58	3	1	114	115	6,2	152	34	83	175	70			108,70	33,93	115,80	110,00	1,05	24,40	21,14	5,95	3,20	6,36	7,26		128,33	19,72
A	1	35	2	1	89	98	6,2	142	44	73	127	68	140	100	94,70	32,39	114,10	112,20	1,02	28,50	6,82	1,50	1,28	15,21	7,49	1,76	221,20	23,36

8.3.3. Dados referentes aos participantes do Grupo Resistido

Grupo	T	Idade	T.Diag	Gen	GJ	GPP	A1c	COLT	HDL	LDL	TG	FC	PAS	PAD	PESO	IMC	CC	Quadril	RCQ	VO2	Insul	HOMA	Adipo	PCR	Resist	TNF	Visfat	IL6
R	0	66	4	0	139	139	7	225	42	155	139	97	120	70	65,30		98,10	92,80	1,06		10,36	3,43	3,88	19,64	9,60	1,34	41,91	19,72
R	0	60	10	0	294	259	9,3	165	37	67	307	84	170	90	71,50	29,01	99,00	96,00	1,03	11,50	8,41	5,87	1,32	20,02	8,39	1,47	119,87	20,98
R	0	62	11	0	119	109	6,6	149	53	77	94	105	120	60	61,80	27,84	94,10	99,80	0,94	15,30	5,99	1,69	13,73	16,88	10,19	2,16	112,43	28,41
R	0	60	8	0	310	349	10,5	144	34	90	102	89	120	80	70,40	33,72	106,10	102,90	1,03	16,10	3,11	1,79	7,72	18,58	6,28	4,92	81,68	20,98
R	0	45	13	0	292	379	13,9	124	48	62	72	90	130	90	87,30	34,75	102,00	112,00	0,91	18,30	16,09	11,01	6,41	15,88	9,09	2,58	197,51	19,89
R	0	48	4	0	168	135	8,8	182	30		772	103	140	100	87,80	38,00	114,00	112,00	1,02	17,50	28,53	12,12	1,81	16,80	10,92	1,37	112,43	21,55
R	0	42	4	1	147	87	6,6	169	37	81	256										6,13	2,40	0,73	16,93	7,54	1,50	71,73	21,55
R	0	57	11	1	134	80	6,8					68	160	100	87,00	28,41	108,30	99,60	1,09	23,50	3,25	1,04	2,45	11,86	6,81	1,63	149,35	19,54
R	0	42	11	1				157	34	93	149	69	120	80							9,81	2,69	0,57	15,24	8,38	3,02	105,84	19,72
R	0	59	1	1	145	283	7,1					88			83,80	32,73	107,40	103,00	1,04		8,23	3,35	5,85	13,68	8,17	9,11	128,33	21,55
R	1	66	4	0	126	163	7,4	193	36	125	158	86	130	80	65,80	25,29	94,80	93,30	1,02		7,00	2,18	4,70	15,14	9,50	1,12	162,62	19,89
R	1	60	10	0	211	250	9,7	144	36	73	173	77	110	70	71,40	28,97	99,00	94,00	1,05	21,30	11,72	6,11	2,11	15,02	7,82	3,74	197,51	24,00
R	1	62	11	0	85	122	6,7	113	29	72	62	100	130	80	61,70	27,79	90,50	96,00	0,94	17,50	4,72	0,99	10,73	13,57	8,90	7,22	251,10	19,37
R	1	60	8	0	267	346	12,3	164	32	105	134	99	110	80	69,20	33,14	102,30	103,80	0,99	14,50	14,83	9,78	12,35	12,69	5,23	2,76	138,03	78,41
R	1	45	13	0	240	301	10,5	124	41	71	62	83	130	90	88,90	35,39	101,00	114,00	0,89	19,10	13,33	7,90	8,71	15,34	7,01	1,71	128,33	20,98
R	1	48	4	0	124	111	6,59	169	34	74	303	75	150	100	88,20	38,18	110,20	112,00	0,98	18,60	6,89	2,11	1,56	14,10	10,49	1,08	94,67	19,72
R	1	42	4	1	154	113	6,4	156	33	66	185										8,56	3,25	0,88	16,45	5,78	3,19	105,84	20,25
R	1	57	11	1	126	87	6,4					72	130	80	82,70	23,90	100,20	99,40	1,01	22,10	7,00	2,18	2,45	10,39	6,09	6,13	128,33	19,72
R	1	42	11	1				161	37	92	160	72	110	70							8,33	2,28	0,74	16,00	7,40	2,27	78,07	19,03
R	1	59	1	1	169	227	8,2					116			85,00	33,20	109,00	104,00	1,05		9,39	3,92	7,07	15,24	8,00	18,33	138,03	19,71

8.3.4. Dados referentes aos participantes do Grupo Combinado

Grupo	T	Idade	T.Diag	Gen	GJ	GPP	A1c	COLT	HDL	LDL	TG	FC	PAS	PAD	PESO	IMC	CC	Quadril	RCQ	VO2	Insul	HOMA	Adipo	PCR	Resist	TNF	Visfat	IL6
CB	0	59	10	0	139	126	7,2	156	38	93	126	65	140	90	66,40	26,43	99,00	100,00	0,99	19,30	2,71	0,90	10,46	20,87	10,31	2,67	17,97	20,59
CB	0	66	10	0				235	51	126	292	75	120	70	62,10	26,70	96,50	97,00	0,99	18,20	5,43	3,41	6,16	16,00	9,98	2,73	112,43	20,07
CB	0	60	8	0	118	105	7	143	47	68	140	76	150	80	73,00	32,66	103,10	119,40	0,86	15,30	3,65	1,09	10,60	14,76	9,84	5,40	68,92	21,94
CB	0	52	2	0	195		9,3					94	140	90	74,40	31,37	102,10	89,40	1,14	15,60	14,16	6,71	4,20	17,26	4,13	1,22	47,87	21,94
CB	0	62	3	0	112	121	6,3	179	54	107	88	81			78,20	32,97	101,00	108,70	0,93	16,50	21,45	6,41	3,91	17,26	8,30	2,39	89,89	22,34
CB	0	49	1	0				178	43	113	110	84	140	90	85,80	39,17	115,00	114,50	1,00		11,23	3,11	6,56	16,80	8,33	3,06	66,29	20,80
CB	0	68	9	1				190	59	117	71	82	100	80	81,40	27,51	100,50	98,00	1,03	25,80	5,68	1,94	1,13	5,80	6,56	3,19	251,10	20,67
CB	0	55	14	1	171	177	7					95	130	90	84,10	29,80	105,70	98,40	1,07		7,24	2,95	7,83	16,98	10,74	4,41	112,43	20,80
CB	0	43	14	1	222	338	9	163	38	96	143	93	140	100	93,70	31,67	106,20	101,20	1,05	24,80	3,65	1,78	7,99	15,63	11,90	3,85	197,51	19,72
CB	0	65	2	1	125	162	7,4	205	39	107	293	76			82,90	34,06	112,00	98,00	1,14	21,20			0,91	15,05	1,98	5,74	197,51	20,43
CB	1	59	10	0	124	170	7,9	169	46	102	104	64	120	80	67,70	26,95	96,00	96,00	1,00	21,00	1,77	0,54	20,07	14,40	8,53	2,07	149,35	21,17
CB	1	66	10	0				227	55	121	256	100	140	70	61,30	26,36	96,40	95,20	1,01	19,80	5,43	3,42	5,48	13,41	9,14	2,24	221,16	19,20
CB	1	60	8	0	133	152	7,2	150	46	74	151	77	140	80	72,80	32,57	100,80	112,80	0,89	17,90	4,06	1,33	8,35	14,83	8,39	3,67	138,03	20,43
CB	1	52	2	0	144	149	8,1					98	140	80	75,00	31,62	102,50	90,00	1,14	18,10	7,10	2,52	3,73	16,25	3,23	1,68	89,89	20,80
CB	1	62	3	0	97	103	6,3	180	52	113	73	114			77,40	32,64	100,70	106,40	0,95	16,80	11,95	2,86	4,02	16,25	7,52	2,10	128,33	20,07
CB	1	49	1	0				165	40	109	82	89	110	80	82,40	37,62	109,50	114,00	0,96		15,34	4,09	4,48	14,10	7,52	3,19	71,73	21,17
CB	1	68	9	1				190	57	120	67	83	140	80	83,20	28,12	99,00	96,00	1,03	23,70	5,24	1,85	1,87	7,78	7,23	3,71	138,03	19,54
CB	1	55	14	1	149	85	6,4					88	120	80	81,30	28,81	103,20	102,00	1,01		4,06	1,49	9,63	16,85	10,68	3,71	89,89	21,17
CB	1	43	14	1	216	181	9,33	137	37	79	112	100	120	80	94,80	32,04	108,70	100,80	1,08	22,90	5,71	3,05	7,00	13,09	11,28	3,43	162,62	19,03
CB	1	65	2	1	131	219	7,5	212	39	131	209	82			83,50	34,31	110,00	99,00	1,11	23,80	14,75	4,77	1,13	14,45	2,19	5,24	85,60	19,72