



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

BETÂNIA MARIA DA SILVA

**REMISSÃO DOS SINAIS E SINTOMAS DA DIABETES MELLITUS 2
EM RESPOSTA AO EXERCÍCIO FÍSICO**

**Barreiras-BA
2023**

BETÂNIA MARIA DA SILVA

**REMISSÃO DOS SINAIS E SINTOMAS DA DIABETES MELLITUS 2
EM RESPOSTA AO EXERCÍCIO FÍSICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado de Medicina, da Universidade Federal do Oeste da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientação: Dr. Adryano A. V. de Carvalho

**Barreiras-BA
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA

S586 Silva, Betânia Maria da.

Remissão dos sinais e sintomas da diabetes mellitus 2 em resposta ao exercício físico. / Betânia Maria da Silva. – 2023.

47f.

Orientador: Prof. Dr. Adryano A. V. de Carvalho.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Diabetes. 2. Diabetes tipo 2. 3. Remissão da diabetes. 4. Exercício físico e diabetes. 5. Diabetes e exercício. I. Carvalho, Adryano A. V. de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610

Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
Centro das Ciências Biológicas e da Saúde
Curso de Medicina

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 15 dias do mês de junho de 2023, às 19 horas, em sessão pública na sala virtual <https://meet.google.com/jqk-dzid-pog?pli=1> da Universidade Federal do Oeste da Bahia, na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) Professor Adryano Augusto Valladão de Carvalho e composta pelos examinadores: Adryano Augusto Valladão de Carvalho, Carlos Eduardo Lins Franca Piau e Peres Embicuru Barreto Junior, o(a) aluno(a) Betânia Maria da Silva apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: Remissão dos Sinais e Sintomas do Diabetes Mellitus Tipo 2 em Resposta ao Exercício Físico, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Adryano A. V. de Carvalho

Presidente da Banca Examinadora

Carlos Eduardo Lins Franca Piau

Carlos Eduardo Lins Franca Piau

Peres Embicuru Barreto Junior

RESUMO

A diabetes é uma epidemia generalizada, e a diabetes mellitus tipo 2 – DM2 corresponde a cerca de 90 a 95% de casos de diabetes em todo o mundo. É uma doença silenciosa, causada principalmente por fatores ambientais, como sedentarismo e obesidade, sendo uma das principais causas de morbimortalidade mundial. **Objetivo:** Compreender a etiologia e fisiopatologia da doença e o efeito causado no organismo pela prática regular de exercício físico que é capaz de reduzir os sinais, sintomas e progressão da doença. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, por meio de uma busca de artigos em bancos de dados do Scielo; Pubmed; Google Acadêmico e sites oficiais de organizações internacionais de Diabetes, através dos descritores: diabetes; diabetes mellitus tipo 2; diabetes e exercício físico; transportadores de glicose; efeitos metabólicos do exercício físico. **Resultados:** os estudos analisados evidenciam os mecanismos que explicam de que forma a prática regular de EF atua na remissão dos sinais e sintomas da DM2, possivelmente ocorrendo a reversibilidade das células beta e melhora da resposta à insulina, proporcionando melhor qualidade de vida e longevidade para o indivíduo, além de retardar a deterioração do organismo pela doença, reduzindo as comorbidades associadas ao DM2, principalmente cardiovasculares. **Conclusão:** Este trabalho evidenciou que o EF moderado pode levar a remissão total ou parcial da DM2 precoce, no entanto em quadros mais avançados da doença os danos macrovasculares são irreversíveis. De qualquer forma, o paciente se beneficiará da mudança no estilo de vida, pois o EF resulta em melhora física e emocional para esses pacientes.

Palavras-chave: Diabetes. Diabetes tipo 2. Remissão da diabetes. Exercício físico e diabetes. Diabetes e exercício.

ABSTRACT

Diabetes is a widespread epidemic, and type 2 diabetes mellitus – DM2 accounts for about 90 to 95% of diabetes cases worldwide. It is a silent disease, caused mainly by environmental factors, such as sedentary lifestyle and obesity, being one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. **Objective:** To understand the etiology and pathophysiology of the disease and the effect caused in the body by the regular practice of physical exercise that is capable of reducing the signs, symptoms and progression of the disease. **Methods:** A narrative review of the literature was carried out, through a search for articles in Scielo databases; Pubmed; Google Scholar and official websites of international Diabetes organizations, using the descriptors: diabetes; type 2 diabetes mellitus; diabetes and exercise; glucose transporters; metabolic effects of physical exercise. **Results:** the analyzed studies show the mechanisms that explain how the regular practice of PE acts in the remission of the signs and symptoms of DM2, possibly occurring the reversibility of the beta cells and improvement of the insulin response, providing better quality of life and longevity for the individual, in addition to delaying the deterioration of the organism due to the disease, reducing the comorbidities associated with DM2, mainly cardiovascular. **Conclusion:** This work showed that moderate PE can lead to total or partial remission of early T2DM, however, in more advanced disease conditions, macrovascular damage is irreversible. Either way, the patient will benefit from the lifestyle change, as PE results in physical and emotional improvement for these patients.

Keywords: Diabetes. Type 2 diabetes. Diabetes remission. Physical exercise and diabetes. Diabetes and exercise.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
1.1 JUSTIFICATIVA	5
1.2 PROBLEMA	6
2. OBJETIVO	7
2.1 OBJETIVO GERAL	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
3.1 EPIDEMIOLOGIA	8
3.2 FATORES DE RISCO	8
3.2 CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES	9
3.3 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DA DIABETES 2	10
3.4 MANEJO DA DIABETES 2	12
3.5 EXERCÍCIO FÍSICO NO MANEJO DA DIABETES 2	13
3.5.1 Saciedade na diabetes 2	13
3.5.2 Imunidade na diabetes 2	18
3.5.3 Saúde mental na diabetes 2	20
3.5.4 Exercício físico na fisiopatologia da diabetes 2	21
4. DISCUSSÃO	24
5. METODOLOGIA	31
6. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33
ANEXO I	46

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2), também chamada de diabetes mellitus não dependente de insulina, é uma síndrome metabólica associada a problemas nas vias de utilização de carboidratos, lipídios e proteínas. Inicialmente causada pela resistência insulínica, ou seja, pela diminuição da sensibilidade dos tecidos alvo ao efeito da insulina. O resultado metabólico disto é redução da captação eficiente e a utilização da glicose, pela maioria das células do organismo.¹

A DM2 é uma síndrome metabólica de origem múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos.^{1, 2} É uma condição crônica, com fator de risco severo para outras doenças e danos macro e microvascular. A insulina é produzida no pâncreas e é responsável pela manutenção do metabolismo da glicose e a resistência ou a falta desse hormônio provoca déficit na metabolização da glicose. A diabetes caracteriza-se por altas taxas de açúcar no sangue (hiperglicemia) de forma permanente.²

Na maioria dos casos, a DM2 ocorre a partir dos 30 anos de idade, mais frequentemente entre os 50 e 60 anos. Entretanto, nos últimos anos tem acometido pessoas cada vez mais jovens, com menos de 20 anos de idade. Essa tendência decorre do aumento da obesidade, principal fator de risco para DM2, o estilo de vida mais sedentário e alimentação de alto aporte calórico.¹

A prática regular de EF é um elemento chave na prevenção e gestão do DM2. Estudos de alta qualidade estabelecem a importância do exercício e da boa forma no diabetes, o EF regular melhora o controle da glicose no sangue e pode prevenir ou retardar o diabetes tipo 2, além de afetar positivamente os lipídios, a pressão arterial, eventos cardiovasculares, mortalidade e qualidade de vida.³

Dentre as doenças crônicas, a DM2, é uma das comorbidades que mais afeta a população mundial.² Por ser uma patologia inicialmente silenciosa é por vezes menosprezada pelo portador. No entanto, apenas 25% dos casos ocorrem por riscos genéticos, os fatores ambientais são os principais responsáveis pela causa da doença.^{4, 2}

1.1 JUSTIFICATIVA

A DM2 é uma doença silenciosa e crônica com complicação progressiva e grave, mas apesar de ser uma doença evitável tem um alto índice de mortalidade. Sobretudo, no atual contexto de marcante alteração no estilo de vida da humanidade, no qual temos uma população cada vez mais sedentária, obesa e ansiosa.

Como visto, apenas 25% dos casos de DM2 ocorrem por condição genética, os hábitos de

vida são os principais fatores de risco para a ocorrência da doença. O tema busca atrair a atenção dos profissionais da área de saúde para a importância de conscientizar os pacientes sobre os fatores de risco, prevenção e tratamento da DM2.

Por meio de uma revisão narrativa, o presente trabalho traz um aparato de informações acerca da modulação sistêmica que ocorre no organismo quando há prática regular de exercício físico e sua eficácia no tratamento da diabetes.

Para evitar a progressão e agravamento da DM2 é de fundamental importância a mudança no estilo de vida para reduzir/retardar as complicações sistêmicas e graves causadas pela diabetes. Nesse sentido, esse projeto enfatiza a relevância da percepção do que é a diabetes, como ela causa alterações no organismo, e como o exercício físico é essencial para tratar e evitar as complicações da DM2.

1.2 PROBLEMA

Quais são os efeitos do exercício físico no organismo capaz de promover a remissão dos sinais e sintomas da DM2 e a redução das comorbidades associadas?

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Apontar as principais causas da DM2, as consequências fisiopatológicas da doença e estabelecer os benefícios da pratica regular de exercício físico no tratamento de pacientes portadores da DM2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o processo de resistência periférica a insulina.
- Compreender o processo de perda da função das células beta que causa a DM2.
- Elencar como a perda de peso e redução do tecido adiposo, através do exercício físico, atua no tratamento da DM2.
- Abordar sobre o efeito do exercício na diminuição da glicose no sangue.
- Compreender os mecanismos que levam a remissão da DM2 em resposta ao EF.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com os dados de 2021, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) reportou um índice de 537 milhões de portadores de diabetes no mundo, no Brasil os dados apontam mais de 15 milhões de adultos portadores da doença. Ou seja, 1 a cada 10 adultos são portadores da doença. Sem gestão e controle adequado a estimativa é que esse número chegue a 784 milhões em 2045. Em 2021, 6,7 milhões de pessoas no mundo morreram de diabetes. Esta tendência crescente na incidência da diabetes é um encargo econômico significativo, e no mesmo ano a IDF estimou que a doença provocou um gasto mundial com saúde de US\$ 966 bilhões, alta de 316% nos últimos 15 anos. É válido ressaltar que incidência da DM2 também está relacionada aos determinantes sociais de saúde de cada país.⁵

Atualmente, o Brasil ocupa a sexta posição mundial, com um aumento de 26,61% no número de pacientes diabéticos nos últimos 10 anos.⁵ Essa alta incidência está diretamente relacionada à obesidade causada, muitas vezes, por alimentação de baixa qualidade somada ao sedentarismo, cenário de dificuldades sociais e econômicas.⁶ Tais fatores observados nos últimos anos, atingiu com maior intensidade a população feminina – com potencial impacto em suas condições para prevenção do diabetes, como acesso à alimentação completa e de qualidade, prática de atividades físicas regulares, hiperglicemia durante o ciclo gravídico-puerperal, entre outros, sobretudo no contexto da pandemia.⁶

3.2 FATORES DE RISCO

O desenvolvimento da resistência periférica a insulina é um processo gradual, começando com o excesso de ganho de peso e obesidade.¹ Fatores genéticos e ambientais estão fortemente implicados no desenvolvimento de diabetes tipo 2.⁵ A genética exata e os defeitos são complexos e não claramente definidos, mas o risco aumenta com a idade, obesidade e sedentarismo.¹ DM2 ocorre mais frequentemente em populações com hipertensão ou dislipidemia, mulheres com síndrome de ovário policístico e pessoas não brancas, incluindo nativos americanos, afro-americanos, hispânicos / latinos, asiáticos e pessoas nativas das ilhas do Pacífico.⁶

Os componentes do sistema imunológico são alterados na obesidade e no diabetes tipo 2, com as alterações mais aparentes ocorrendo no tecido adiposo, fígado, ilhotas pancreáticas, vasculatura e os leucócitos circulantes.⁶ Essas alterações imunológicas sugerem que a

inflamação participa da patogênese do DM2 e prevalência das complicações associadas a esta doença.⁷

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que compromete a saúde dos indivíduos e acarreta prejuízos, como alterações metabólicas, dificuldades respiratórias e do aparelho locomotor.^{5,7} O indivíduo obeso é aquele que possui índice de massa corporal -relação entre peso corpóreo (kg) e estatura (m)² - IMC igual ou superior a 30.^{9,10}

3.3 CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES

A classificação da diabetes será baseada de acordo com a etiopatogenia, que compreende a diabetes tipo 1 (DM1), a diabetes tipo 2 (DM2), a diabetes gestacional (DMG) e os outros tipos de diabetes de causa genética, ou secundária a outra patogenia, como o uso de drogas (glicocorticoides), infecções (citomegalovírus). Apesar de outras classificações, o DM2 é o tipo mais comum, em média 90% dos casos, frequentemente associado à obesidade e ao envelhecimento.¹¹

A DM1 é uma doença autoimune associada ao surgimento de anticorpos contra epítopos das células beta, surge em fase mais precoce, geralmente em crianças e adolescentes, e apresenta sintomatologia de hiperglicemia e aumento dos níveis de corpos cetônicos, e em casos mais graves cetoacidose diabética.¹²

Na DM2, indivíduos sedentários e com dieta de alto aporte calórico, de forma prolongada, ocorre resistência a insulina a nível do músculo e fígado, as células beta produzem insulina de forma compensatória, essas células entram em exaustão e deixam de produzir insulina, outras células remanescentes sofrem apoptose pelo efeito de glico e lipotoxicidade ou se tornam resistentes à ação estimulatória do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (glucagon-like peptide 1 [GLP-1]).¹³ Ocorre hipoinsulinemia relativa que dificulta a manutenção dos níveis de glicose no sangue normais e resulta em hiperglicemia persistente.^{1,13}

A DM2 pode ocorrer como parte de síndromes hereditárias, incluindo as síndromes de Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Down e Wolfram, entre outras, e/ou ainda estar presente em pacientes portadores de outras síndromes, como a síndrome de ovários policísticos.¹⁴

A persistência dos altos níveis de glicose no sangue compromete a resposta à ação da insulina, a nível dos vários tecidos e órgãos-alvo. Frequentemente a DM2 está associada a outras condições relacionadas a insulinoresistência: obesidade central; hipertensão arterial; dislipidemia; esteatose hepática; hepatite não alcoólica; entre outras.¹⁵ O risco relativo de morte

devido a complicações vasculares é três vezes maior nos pacientes com DM do que na população restante com as doenças cardiovasculares.¹⁶

Seguindo a prevalência da epidemia de obesidade, inatividade física e aumento do consumo de alimentos ultra processado e rico em açúcares, o organismo de mulheres em período gestacional sofrem algumas alterações do seu estado metabólico.^{17,18} Acredita-se que alguns hormônios produzidos pela placenta causam resistência insulínica (temporária) e durante a gestação ocorre um mecanismo de compensação da produção de insulina pelas células beta. Logo, mulheres que já estão com a capacidade de secreção das células no limite, tem aumento insuficiente da insulina e podem desenvolver diabetes mellitus gestacional (DMG).^{17,18,19}

É necessário realizar o rastreamento pré-natal e em mulheres que apresentaram quadro de DMG o rastreamento pós-natal, já que a detecção e o tratamento precoce do diabetes tipo 2 reduzem o risco de complicações cardiovasculares e microvasculares nessas mulheres.²⁰ A hiperglicemia durante a gestação também afeta os filhos dessas mulheres, aumentando os riscos dessas crianças desenvolverem obesidade, síndrome metabólica e diabetes na vida adulta.²¹

3.4 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DA DM2

A DM2 Tem início insidioso e apresenta frequentemente características clínicas associadas à resistência à insulina, como *acantose nigricans* e hipertrigliceridemia. Na maioria das vezes, as características clínicas são suficientes para diferenciação entre os principais tipos de DM.²² Pacientes com DM2 podem viver durante muitos anos sem nenhuma manifestação da doença, tendo o diagnóstico somente após lesão de órgão alvo. No entanto outros podem apresentar sintomas típicos de diabetes mais precocemente, poliúria, polidipsia, polifagia, enurese noturna.¹

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, o diagnóstico de diabetes mellitus (DM) deve ser estabelecido pela identificação de hiperglicemia. Para isto, podem ser usados a glicemia plasmática de jejum, o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (A1c). Em algumas situações, é recomendado rastreamento em pacientes assintomáticos.²³

Tabela 1. Critérios laboratoriais para diagnóstico de DM2 e pré-diabetes

Critérios	Normal	Pré-DM	DM2
Glicemia de jejum (mg/dl) *	<100	100 a 125	>125
Glicemia 2h após TOTG (mg/dl) *	<140	140 a 199	>199
HbA1c (%) **	<5,7	5,7 a 6,4	> 6,4

* Considera-se como jejum a cessação de ingestão calórica por ≥ 8 horas.

** Carga oral equivalente a 75g de glicose anidra diluída em água.

Fonte: adaptada de SBD

É recomendado o rastreamento para todos os indivíduos com 45 anos ou mais, mesmo sem fatores de risco, e para indivíduos com sobrepeso/obesidade que tenham pelo menos um fator de risco adicional para DM2.²³

Tabela 2. Critérios para rastreio de DM2 em adultos assintomáticos

Critérios para rastreamento de DM2 em adultos assintomáticos

- **Idade a partir de 45 anos (para homens e mulheres)**
- **Sobrepeso ou obesidade**
- **+ um fator de risco dentre os seguintes:**

História familiar de DM2 em parente de primeiro grau

Etnia (afrodescendentes, hispânicos ou indígenas)

Doença cardiovascular

Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL menor que 35 mg/dL

Triglicérides maior que 250 mg/dL

SOP – síndrome dos ovários policísticos

Sedentarismo

Presença de *acantose nigricans*

Pacientes com pré-diabetes

História de DMG

Indivíduos com HIV

Fonte: adaptada de SBD

Tabela 3. Critérios para rastreio de DM2 em crianças e adolescentes assintomáticos**Critérios para rastreamento de DM2 em crianças e adolescentes assintomáticos**

- **Jovens com sobrepeso e obesidade com, pelo menos, um fator de risco:**
 - História familiar de parente de primeiro ou segundo grau com DM2
 - História de diabetes materno
 - Etnia de risco
- Sinais de resistência à insulina:
 - acantose nigricans*
 - hipertensão arterial
 - dislipidemia
 - adolescente com SOP
 - baixo peso ao nascimento

Fonte: adaptada de SBD

3.5 MANEJO DA DIABETES 2

O controle glicêmico deve ser individualizado de acordo com a situação clínica do paciente com diabetes. De maneira geral, é recomendada a meta de HbA1c < 7,0% para indivíduos com qualquer tipo de diabetes, para prevenção de complicações micro e macrovasculares em longo prazo, desde que não incorra em hipoglicemias graves e frequentes.^{23, 24}

A modificação do estilo de vida, incluindo redução do peso com dieta saudável e aumento da atividade física, é recomendada para a prevenção do diabetes tipo 2 para todas as pessoas com pré-diabetes.²⁵ O exercício físico adequadamente orientado e praticado proporciona benefícios significativos, constituindo ferramenta imprescindível para o manejo metabólico, perda de peso e redução do percentual de gordura para os indivíduos com diabetes mellitus.^{26, 27}

Contudo, em alguns pacientes é necessário acrescentar o uso exógeno de insulina e/ou hipoglicemiantes para regular a glicose sanguínea.¹ O exercício físico (EF) agudo e crônico promove respostas adaptativas que elevam a capacidade de transporte de glicose no músculo esquelético.²⁸

3.6 O EXERCÍCIO FÍSICO NO MANEJO DA DM2

De maneira geral o sedentarismo é definido como a falta ou a grande diminuição da atividade física, e do ponto de vista médico, o sedentário é o indivíduo que gasta poucas calorias com atividades funcionais e provoca o desuso dos sistema locomotor, cardiorrespiratório e órgão solicitados durante a execução do exercício, causando regressão funcional sistêmica, atrofia das fibras musculares, perda da flexibilidade articular, aumento do tecido adiposo, e consequentemente, aumento da incidência de várias comorbidades e senilidade.²⁹

Em 2022 a Organização Mundial de Saúde divulgou dados que entre 2020 e 2030, cerca de 500 milhões de pessoas desenvolverão doenças cardíacas, obesidade, diabetes ou outras doenças não transmissíveis devido à inatividade física. Segundo a análise de dados de 194 países, menos de 50% desses países têm políticas públicas de atividade física, e menos de 40% são funcionais; e apenas 30% das nações têm diretrizes nacionais de atividade física para todas as faixas etárias.³⁰

3.6.1 Saciedade na DM2

O indivíduo com DM2 tem menor sensação de saciedade devido a um a resistência à ação inibidora do apetite exercida pela insulina, leptina, GLP-1, amilina e péptido YY, bem como uma diminuição nos níveis de dopamina e aumento de serotonina a nível do sistema nervoso central (SNC), o que contribui para o aumento do ganho de peso.³¹

A leptina, conhecida como “hormônio da saciedade”, é expressa e secretada de forma pulsátil pelo tecido adiposo branco e pela placenta e circula na forma livre ou ligada a uma proteína.^{32,33} Tem ação através de seus vários receptores centrais e periféricos encontrados em muitos tecidos, incluindo o hipotálamo, plexo coróide, células β do pâncreas, tecido adiposo, fígado, rins, jejuno, pulmão, medula adrenal, ovários, testículos, placenta, coração e músculo esquelético.^{34,35,36} A leptina tem função sinalizadora aferente no SNC atuando através de um feedback negativo, ao inibir a expressão do gene da leptina, regulando a massa de tecido adiposo, peso corporal e apetite.^{36,37}

Algumas evidências sugerem que a leptina atua regulando a homeostase energética através de ações periféricas diretas no metabolismo lipídico.³⁸ A leptina aumenta a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético através da ativação da AMPK. AMPK é uma indicadora intracelular de energia e tem papel importante na regulação da oxidação de ácidos graxos (AG).³⁹ Além disso, a leptina aumenta a incorporação e oxidação de glicose no músculo esquelético, promove a depleção de triacilgliceróis (TAG), o que promove melhora na sensibilidade à insulina.⁴⁰

Em pacientes obesos, ocorre uma perda da sensibilidade a ação da leptina, o que a agrava a doença e aumenta o risco de síndrome metabólica e DM2.⁴¹ Existe uma relação de controle homeostático entre leptina e insulina e ambas se regulam. A leptina inibe a produção de insulina nas células beta, e a insulina estimula a produção de leptina no tecido adiposo. Logo, quando há um aumento do tecido adiposo, ocorre hiperleptinemia o que leva a perda dessa homeostase e a leptina deixa de inibir a produção de insulina no pâncreas, resultando em hiperinsulinemia, resistência periférica a insulina, e DM2.^{42,43,44}

Estudos apontam a redução em 10% de peso corporal em humanos obesos resultou na redução de 53% da leptina sérica, e 10% de aumento do peso corporal causaram o aumento de 300% nos níveis de leptina.^{45, 46} Considerando-se o papel da leptina no gasto energético, a resposta da leptina a alterações da composição corporal, principalmente a perda de tecido adiposo, gasto energético e insulina. Pode-se considerar que o exercício físico exerce um importante determinante das concentrações de leptina e insulina no organismo, implicando possíveis efeitos crônicos do treinamento físico.^{47, 48}

Além da insulinoresistência há outros mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DM2, alguns estudos revelam também que as células alfa e o glucagon poderão estar envolvidos neste mecanismo patológico.⁴⁹

A etiopatogenia da DM2 tem como determinante a resistência a insulina nos tecidos periféricos. Em indivíduos sedentários e com dieta de alto aporte calórico, principalmente em obesos, as células β pancreáticas compensam a resistência periférica à insulina através do aumento da produção de insulina, resultando em hiperinsulinemia.^{50, 51} No entanto, a progressão crônica da resistência à insulina eventualmente causa exaustão das células β e deficiência de insulina. Além disso, o acúmulo de gordura e ácidos graxos, amiloides e citocinas inflamatórias induz células β à apoptose, levando a hiperglicemia sustentada e DM2.^{50, 51}

Insulina e o transporte de glicose

A glicose não pode difundir-se através dos poros de membrana, devido ao seu peso molecular, portanto existem dois mecanismos de transporte da glicose: co-transporte com o íon sódio – SGLT independente de insulina; e o transporte facilitado – transportadores de membrana específicos GLUT.¹ Cada grupo de transportadores possui propriedades cinéticas únicas, caracterizando sua distribuição por diferentes tecidos, havendo uma estimativa de 12 tipos de transportadores de glicose que são expressos em proporções distintas em cada tipo de célula.^{1, 52}

A produção de insulina é estimulada pelo GLUT2, presente nos hepatócitos, células beta, mucosa intestinal e rins. A insulina é produzida proporcionalmente a variação glicêmica

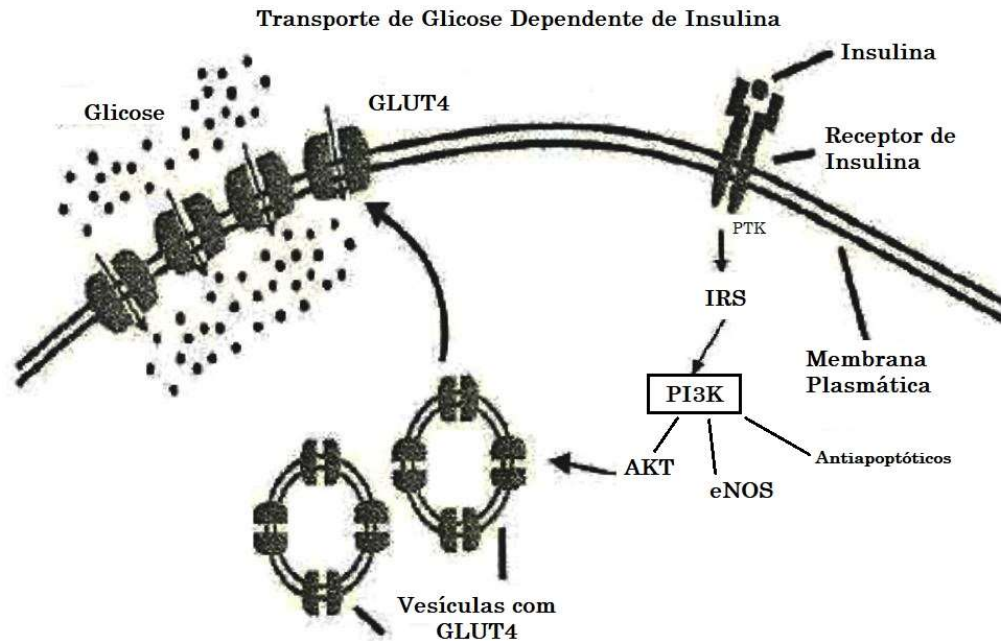
que é detectada pelas células beta pancreáticas e automaticamente inicia a secreção de insulina. A insulina estimula a ação dos GLUT4 aumentando a captação ou liberação de glicose. Dieta rica em carboidratos e hiperglicemia estimula a expressão de GLUT2 e aumento da liberação de insulina.¹ Defeitos na expressão da GLUT2 está associada a defeito de estimulação de insulina devido a variação da expressão de células beta que explicaria baixa ou nenhuma liberação de insulina em pacientes portadores da diabetes tipo 1.⁵²

Os GLUT4 são os transportadores dependentes de insulina, sem o estímulo de insulina esses transportadores estão presentes em vesículas citoplasmáticas e em volume extremamente baixo nas membranas celulares.⁵³ Com o estímulo da insulina, os GLUT4 são translocados para a membrana e facilita o transporte da glicose. São mais abundantes nas membranas de células do músculo esquelético, cardíaco e tecido adiposo.⁵³ Alterações nesse transportador reflete na homeostasia glicêmica, a expressão do GLUT4 diminui na obesidade estabelecida, e a magnitude dessa redução pode associar-se ao grau de resistência insulínica (RI), sendo mais acentuada em DM estabelecido.⁵⁴

A resistência a insulina acontece por anormalidade no pré-receptor, receptor ou pós receptor. A insulina exerce a sua função juntamente com o IGF-1 (*Insulinlike Growth Factor I*) pela via da P13K (fosfatidilinositol quinase) se ligando a receptores celulares de insulina (IR), ocorrendo uma autofosforilação que vai ativar ou desativar algumas enzimas. Em estados de hiperinsulinemia ocorre uma competição nos sítios de ligação pelos resíduos de tirosina (PTK), que gera a resistência às ações da insulina nos tecidos periféricos, sobretudo músculos e tecido adiposo.⁵⁵

Essa resistência leva a redução da secreção pancreática de insulina, por disfunção ou saturação das células beta, levando ao aumento da glicemia pós prandial e em jejum, progredindo para a DM2.⁵⁵ Experimentos em animais diabéticos apontam um nível diminuído de GLUT4 em adipócitos, células do musculo liso e cardíaco.⁵⁶ A PI3K é a única molécula intracelular considerada essencial para o transporte de glicose estimulado pela insulina, e a redução desse mediador metabólico e do GLUT4 causa um estado de resistência à insulina.⁵⁷

Figura . 1: Captação de Glicose dependente de insulina.



Fonte: Adaptada de “A diabetes como tema de ensino da química orgânica” - Brasília 1999

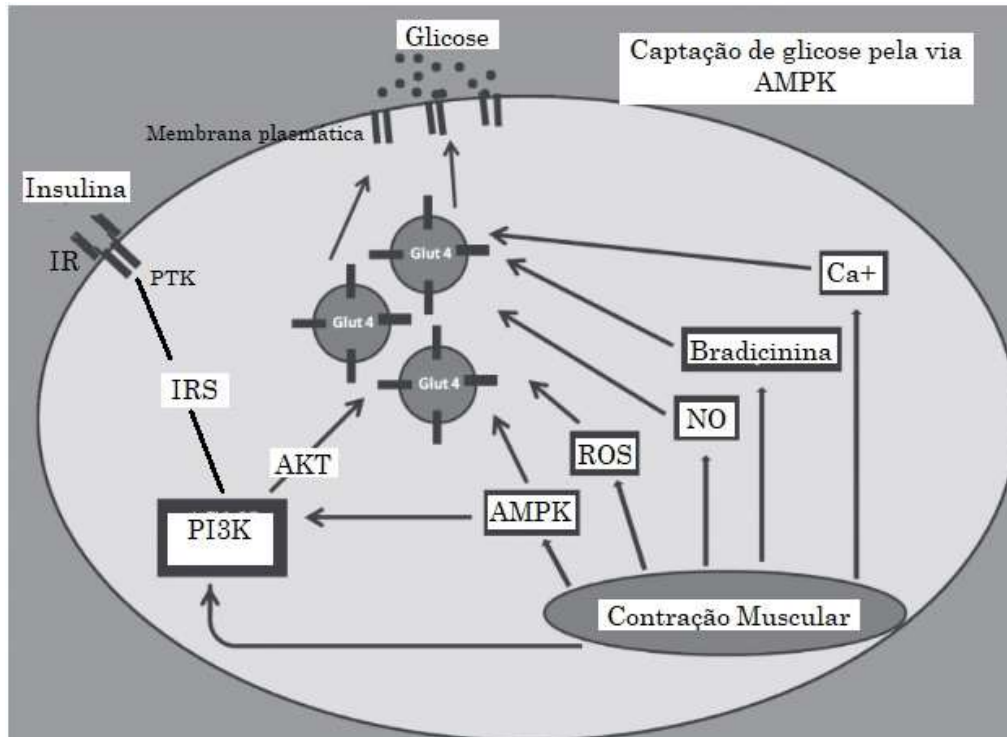
O EF moderado praticado de forma regular estimula a translocação dos GLUT-4 e promovem captação de glicose e redução da sua concentração sanguínea. Além disso, o sinal transmitido pela PI3K ativa a síntese de glicogênio no fígado e no músculo, e da lipogênese no tecido adiposo.^{60,61} Durante o exercício a PI3K ativa a via de sinalização da captação de glicose, a via da AMPK, como resultado da diminuição energética celular. Na situação em que a relação AMP:ATP aumenta, ocorre uma mudança conformacional na molécula, deixando-a suscetível à fosforilação e ativação pela AMPK quinase.⁶²

A AMPK fosforilada ativa vias que geram o aumento de ATP, por meio da oxidação de ácidos graxos, ao mesmo tempo que desativa as vias anabólicas que consomem o ATP, como a síntese de ácidos graxos. O aumento da atividade da AMPK durante o exercício físico promove a translocação das vesículas contendo GLUT-4, facilitando o transporte de glicose para o músculo de maneira semelhante à da insulina.⁶³

A atividade das fibras de miosina e actina durante o movimento do EF, aumenta a quantidade do íon cálcio do interior das células musculares, levando ao aumento da síntese de óxido nítrico (NO) pelo aumento de atividade da óxido nítrico sintase (NOS). Ocorre o aumento na concentração de bradicinina e hipóxia no tecido, o que pode estimular a captação de glicose

através do aumento da translocação do GLUT-4 para a membrana durante a contração muscular.
64, 65, 66, 67

Figura. 2 Captação de glicose pela via AMPK



Fonte: Adaptado de Rafael O. Alvim et.al, 2014

Amilina - IAPP

Além da insulina, as células beta produzem a amilina (IAPP), um polipeptídeo em forma de monômero solúvel que atua no metabolismo dos carboidratos em sinergia com a insulina.⁶⁸ A amilina tem a função de modular a velocidade de influxo de glicose para o interior da célula no período pós prandial, a supressão da produção de glucagon e lentificação do esvaziamento gástrico, aumentando a sensação de saciedade.⁶⁸

Quando produzida em excesso a amilina facilmente forma oligômeros e pode ser depositada nos tecidos, desencadeando processos decorrente da sua toxicidade.⁶⁹ Esses depósitos podem atuar como nanopartículas tóxicas e prejudicar o funcionamento de diversos órgãos, a DM2, pode ser decorrente desta agregação, na qual a amilina tóxica em deposição destrói as células beta-pancreáticas e impede a secreção da insulina.^{69,70} Da mesma forma, pode agravar a DM2 levando a complicações da doença, como retinopatias, polineuropatia, neuropatia autonômica, macroangiopatia e nefropatias associadas com diabetes.⁷¹

Estudos mostram que quanto maior nível de amilina menor a função das células beta. Na hiperinsulinemia os níveis de amilina estão aumentados, em pacientes obesos, portadores de síndrome metabólica e DM2, logo fica evidente a participação da amilina na deterioração das células beta.⁷² A redução de gordura corporal, através do EF regular e diminuição do aporte glicêmico estará envolvido na regulação dos níveis séricos da amilina.

Incretinas

Existem vários mecanismos envolvidos na homeostasia da glicose, um desses são os efeitos dos hormônios incretinas que fazem parte do eixo enteroinsular, liberados pelo trato gastrointestinal e potencializam a ação da insulina. Sendo identificadas as incretinas, peptídeo insulínico dependente da glicose (GIP) sintetizada pelas células K na porção proximal do intestino (duodeno e jejuno), e o peptídeo análogo do glucagon 1 (GLP-1) sintetizado nas células L no íleo distal e no cólon.^{73,74}

O GLP-1 é um estimulador eficaz da secreção de insulina das células β pancreáticas localizadas nas ilhotas de Langerhans, também tem propriedades semelhantes ao fator trófico, agindo para estimular o crescimento e a diferenciação das células β .⁷⁵ Também atua nas células alfa, inibindo a liberação do glucagon e, desta forma, atenua o seu efeito contrarregulador.⁷⁶ Em pacientes portadores de DM2 o eixo das incretinas se encontra disfuncional e ocorre uma diminuição da resposta do GLP-1 à ingestão de alimentos.⁷⁷

Em estudo realizado com ratos obesos, o exercício restaurou a ação insulínica do GLP-1 nas ilhotas pancreáticas. Esta melhora na resposta ao GLP-1 pode ser importante nos mecanismos pelos quais o EF preserva a função das células beta pancreáticas.⁷⁸ O GLP-1 tem ação anorética e atua inibindo o esvaziamento gástrico e, assim, promovendo uma sensação de saciedade prolongada.⁷⁹

O peptídeo YY, ou PYY é um inibidor da fome, expresso pelas células da mucosa intestinal imediatamente após a ingestão alimentar. Com o aumento dos níveis plasmáticos pós prandial, sugere-se que ocorre uma regulação neural inibindo o apetite.⁸⁰ Em pacientes obesos e portadores de DM2, os níveis de GLP-1 e PYY pós prandial podem estar diminuídos e isso leva a maior ingestão calórica devido a menor saciedade, pois esses hormônios exercem ação importante na manutenção do balanço energético e controle do peso corporal.

3.6.2 Imunidade na DM2

Como visto, a DM2 é uma doença sistêmica e vários estudos relataram o aumento do risco de infecções em pacientes diabéticos. Em estudos com camundongos obesos, no tecido

adiposo há aumento dos níveis de TNF-alfa (fator de necrose tumoral) que demonstraram estar associados à resistência à insulina.⁸¹ A IL-6 (interleucina-6) e outros importantes mediadores da resposta inflamatória, proteína C-reativa, inibidor do ativador do plasminogênio estavam elevados no plasma de camundongos obesos.^{82,83}

A prática regular de EF moderado tem se mostrado um eficiente aliado no combate aos desbalanços fisiológicos apresentados em diferentes patologias. O EF atua como modelador da resposta imune, junto aos hormônios e nível energético. O dano muscular ocorrido durante o EF eleva a concentração plasmática de citocinas anti-inflamatórias, e possivelmente essa reação inflamatória provocada pelo estresse físico reduz a produção de citocinas inflamatórias associadas ao desenvolvimento de doenças como a diabetes.⁸⁴

No EF moderado o músculo tem aumento da produção da IL-6 que é a principal citocina (miocina) reguladora da resposta anti-inflamatória, a qual promove adaptação imunológica e metabólica necessária para a manutenção do EF, realiza a mobilização energética, como lipólise e glicogenólise hepática para aumento do aporte energético pelo músculo. Apesar disso, a IL-6 pode estar aumentada em condições patológicas como uma consequência da perturbação fisiológica e disfunção orgânica.⁸⁴

Em investigação realizada utilizando concentrações de IL-6 similares às encontradas no EF moderado (50 mcg/mL), viu-se que a IL-6 causou aumento significativo nas secreções crônicas e agudas de insulina e aumento do consumo de glicose pelas células beta. Além disso, aumento da AMPK fosforilada, aumento da expressão de NOS2 de formação de nitritos, vias relacionadas ao metabolismo de ácidos graxos.⁸⁴

Durante o EF a miocina IL-6 e as catecolaminas mobilizam reserva energética para a execução do exercício, inibindo a secreção da insulina. Ao término da atividade, na fase de recuperação, rapidamente os níveis de insulina aumentam, aumenta a captação de glicose e aminoácidos. A IL-6 também é capaz de reduzir a produção de TNF-alfa, uma citocina associada a proteólise e resistência a insulina.⁸⁴

TNF-alfa, ácidos graxos livres, espécies reativas de oxigênio (ROS), e outras citocinas inflamatórias presentes no tecido adiposo e no fígado induzem a inibição do substrato do receptor de insulina.⁸⁵ O TNF-alfa também leva à resistência à insulina por meio da inibição da função do receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma, o qual tem função na homeostase da glicose e adipogênese.⁸⁶

As ações da IL-6 sobre as células musculares e sobre as células beta levam a apontar que o EF é imprescindível para o tratamento e a prevenção da Diabetes, pois aumenta a sensibilidade das células beta e reduz a resistência a insulina.⁸⁴

A obesidade aumenta a resposta imune inflamatória devido a apoptose de adipócitos e aumento da liberação de citocinas, influxo de AGL e glicose, inibindo a sinalização da insulina.⁵⁰ Logo, o tecido adiposo obeso exacerba a inflamação do tecido adiposo e resistência periférica a insulina.^{87,88} Há longo prazo, ocorre o acúmulo de AGL, amiloides, citocinas inflamatórias e apoptose das células beta, resultando em DM2.^{89,90,91}

Vários estudos apontam que a hiperglicemia sustentada e deficiência de insulina suprime a resposta imunológica em portadores de diabetes. Ocorre defeitos da resposta imune inata e disfunção da resposta imune adaptativa, enfraquecendo o sistema imune contra microrganismos invasores, o que torna o paciente diabético mais susceptível a doenças infecciosas transmissíveis.⁵⁰

O aumento do tecido adiposo aumenta os níveis séricos de citocinas inflamatórias. O EF promove uma resposta anti-inflamatória por reduzir a gordura corporal e conseqüentemente a produção dessas citocinas. Alguns estudos mostram que o EF é capaz de reduzir os níveis séricos de TNF-alfa e proteína C reativa, independente da perda de peso.⁹² Em experimentos com animais, no músculo gastrocnêmio houve o restabelecimento da sensibilidade a insulina 16 horas após o EF.⁹³ Em experimentos com humanos, observou-se o bloqueio de fatores de transcrição de proteínas pró-inflamatórias e redução da expressão de iNOS aumentando a ativação da AMPK, resultando na melhora da sensibilidade a insulina.^{94,95}

Há várias hipóteses que corroboram para os benefícios do EF no tratamento da diabetes, uma delas é que após uma sessão de EF ocorre o estímulo da expressão e atividade da AMPK no músculo esquelético. Sabe-se que o EF é capaz de promover melhoras significativas na sensibilidade a insulina, no entanto, há diversos fatores que ainda precisam ser investigados nesses mecanismos, inclusive resposta hemodinâmica.⁹⁶

3.6.3 Saúde mental na DM2

Outro fator importante no curso da DM2 é a disfunção do eixo hipotalâmico, no qual o estresse crônico leva a desregulação/embotamento da curva do cortisol diurno, uma característica relevante para o risco cardiometabólico e aumento da incidência e agravamento da DM2. Sobretudo, em indivíduos com a capacidade alostática comprometida e naqueles que desenvolvem depressão.⁹⁷

O nível de cortisol constantemente elevado em resposta ao estresse crônico pode causar o aumento do apetite e do ganho de peso, pode deprimir o sistema imune e mantê-lo suprimido. Além de produzir sensação persistente de ansiedade, impotência, fracasso, distúrbios do sono, perda da libido, alteração do apetite, aumento da frequência cardíaca e pressão arterial

sistêmica, aumento de gordura no sangue, aumento da circunferência abdominal e do risco de infarto agudo do miocárdio.⁹⁸

O estresse emocional, a ansiedade, sono de má qualidade e depressão são fatores que aceleram a evolução para a DM2. A prática regular de EF previne e controla DM2, doenças cardíacas e câncer, reduz os sintomas de ansiedade, depressão e retarda o declínio cognitivo, melhora a memória e exercita a saúde do cérebro, atuando benéficamente no processo de senescência.⁹⁹

Durante o EF agudo, o estresse oxidativo sobre o SNC, aumenta a atividade de enzimas antioxidantes, aumentando a capacidade de defesa contra os danos causados por espécies reativas de oxigênio. Ocorre a liberação de diversos neurotransmissores, com aumento das concentrações de norepinefrina e seus precursores, aumento de serotonina e β -endorfinas.¹⁰⁰

A norepinefrina é o hormônio precursor da adrenalina, sua função é elevar a pressão sanguínea através da vasoconstrição periférica generalizada e tem atuação no estado alerta e boa memória. A serotonina é um hormônio envolvido principalmente na excitação de órgãos e constrição de vasos sanguíneos, envolvida também no estímulo dos batimentos cardíacos, início do sono e atua como precursora do hormônio melatonina.¹

A β -endorfina é um peptídeo opioide liberado na hipófise anterior, endorfinas possuem efeitos analgésicos, eufóricos e aditivos, tendo implicações em diferentes sistemas e fenômenos do organismo relacionados ao bem-estar.¹⁰¹ Apesar de ser um mecanismo pouco conhecido e controverso, alguns estudos sustentam a hipótese de que o aumento das endorfinas circulantes durante e após o exercício moderado estaria associado a sentimentos de euforia e uma redução da ansiedade, tensão, raiva e confusão mental.¹⁰²

Nesta perspectiva, o EF atua otimizando a saúde mental, melhora o humor, a autoestima, a cognição, na redução da ansiedade, depressão, na melhoria do bem-estar e qualidade de vida dos indivíduos, dessa forma agindo também no controle da fome e aumento da saciedade.

3.6.4 Exercício físico na fisiopatologia da DM2

No tratamento da diabetes tipo 2 o objetivo é alcançar e manter os níveis ótimos de glicemia, lipídio e pressão arterial (PA) para prevenir ou retardar complicações crônicas do diabetes.¹ Isso pode ser alcançado, por algumas pessoas, seguindo um plano alimentar nutritivo e programa de exercícios, perdendo excesso de peso, implementando comportamentos necessários de autocuidado e tomando medicamentos orais, embora outras pessoas possam precisar de insulina e/ou hipoglicemiante suplementar.³

Quando os medicamentos são usados para controlar o diabetes tipo 2, eles devem aumentar as melhorias no estilo de vida, não os substituir.³ No início do exercício, o glicogênio fornece a maior parte do combustível para os músculos em trabalho. À medida que as reservas de glicogênio se esgotam, os músculos aumentam sua absorção e uso de glicose circulante, juntamente com ácidos graxos liberados do tecido adiposo.³

O EF causa o aumento da absorção de glicose em músculos ativos equilibrados pela produção de glicose hepática, com maior dependência do carboidrato para alimentar a atividade muscular à medida que a intensidade do exercício aumenta.^{1,3}

A glicose é o único nutriente que pode ser normalmente utilizado pelo encéfalo, retina e epitélio germinativo das gônadas, em quantidade suficiente para supri-los de modo ideal com a energia requerida.¹ O excesso da concentração de glicose no sangue pode provocar desidratação celular e a perda de glicose na urina, essa última provoca diurese osmótica pelos rins, que pode depletar o organismo de seus líquidos e eletrólitos.¹ A maioria dos benefícios do EF no manejo e prevenção da DM2 são realizados por meio de melhorias agudas e crônicas na ação da insulina no controle da glicemia.³

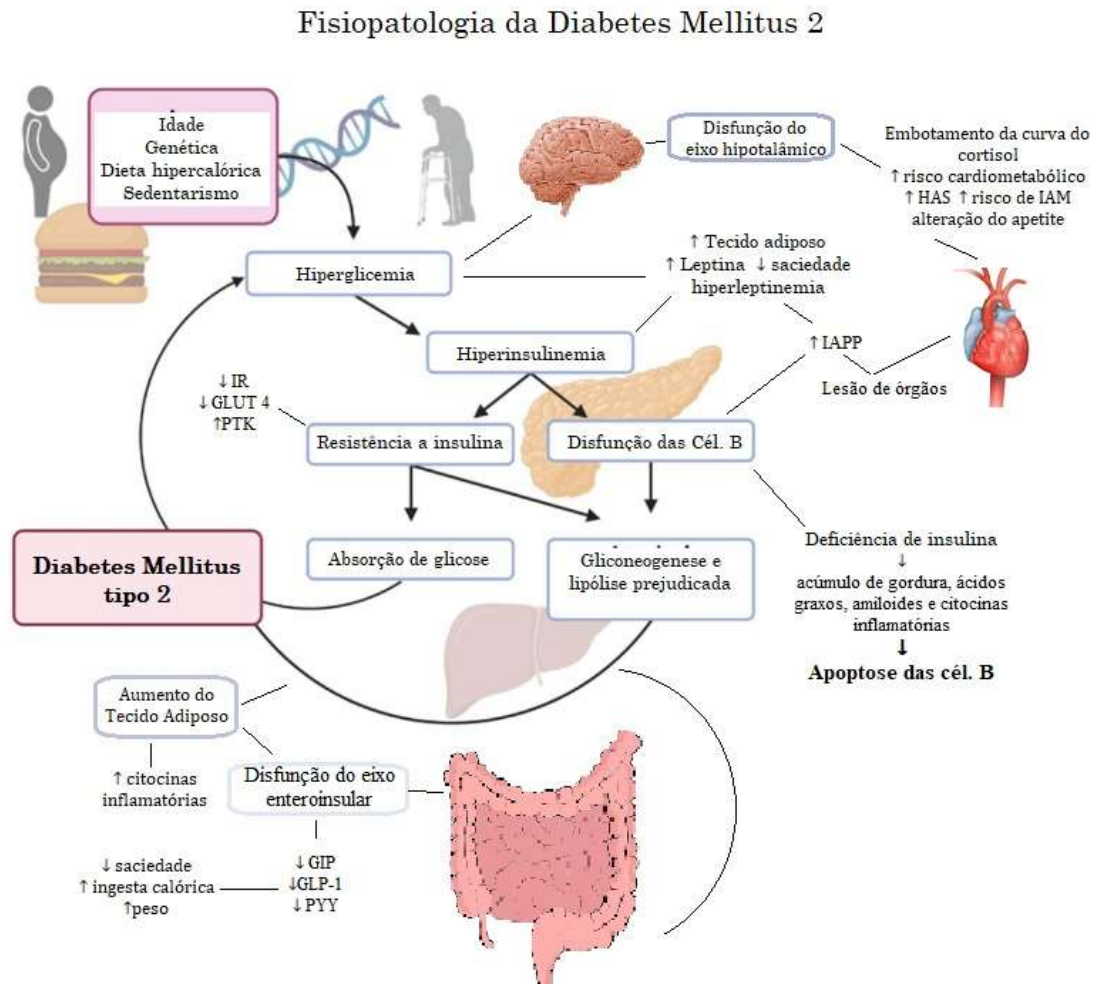
Falha do pâncreas para produzir insulina suficiente, ação de insulina inadequada, ou ambos, resulta em hiperglicemia. Isso está associado com danos e falhas de vários órgãos e tecidos, a longo prazo a resistência à insulina crônica leva a várias consequências, incluindo danos macrovascular, complicações como aterosclerose, e complicações microvasculares, como nefropatia, neuropatia e retinopatia.^{50,51} Apesar disso, alguns órgãos do corpo mantêm sensibilidade inalterada à insulina respondem de forma compensatória a esse estado metabólico. Os rins, exercem uma hiperfunção na reabsorção de sódio insulino-mediada, participando da fisiopatologia da hipertensão arterial. Em mulheres, a hiperinsulinemia induz à hipersecreção de andrógenos e à síndrome dos ovários policísticos.^{58,59}

As complicações microvasculares estão fortemente relacionadas com a hemoglobina A1c (HbA1c). A glucotoxicidade e a lipotoxicidade secundárias à hipo/perglicemia, hiperinsulinemia e disfunção das células β , estão na base das complicações da DM2. E estes eventos fisiopatológicos iniciais são, pelo menos parcialmente reversíveis. Porém, os danos macrovasculares e a doença cardiovascular resultante de hiperglicemia em fases mais avançadas se tornam irreversíveis. Este fato demonstra o impacto da intervenção precoce para melhorar a hiperglicemia e prevenir/atrasar as complicações da DM2.¹⁰⁴

O exercício aeróbico tem sido o modo tradicionalmente prescrito para prevenção e manejo do diabetes, o treinamento pode aumentar a capacidade de resposta dos músculos

esqueléticos à insulina com maior expressão e/ou atividade de proteínas envolvidas no metabolismo da glicose e na sinalização da insulina, além da melhora na oxidação da gordura.

Figura 3. Esquema resumo sobre a fisiopatologia da Diabetes Mellitus 2



Fonte: autoria própria

4 DISCUSSÃO

O treinamento de resistência progressiva duas vezes por semana por homens mais velhos com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado, resultou em um aumento de 46,3% na ação da insulina, uma redução de 7,1% nos níveis de glicemia em jejum e perda significativa de gordura visceral.³

Tanto o treinamento aeróbico quanto o treinamento de resistência melhoram a ação da insulina, o controle glicêmico, e a oxidação e armazenamento de gordura no músculo.³ Para o tratamento da DM2, é importante para diminuição do peso e da gordura visceral, os programas mais bem sucedidos para controle de peso a longo prazo envolveram combinações de dieta, exercício e modificação de comportamento.⁴

Geralmente, o EF recomendado para o controle glicêmico e reduzir o risco de doença cardiovascular são insuficientes para a grande perda de peso, provavelmente porque pessoas obesas e idosos têm dificuldade em realizar exercícios suficientes para criar um grande déficit energético e podem facilmente contrabalançar os gastos energéticos comendo mais.

Há evidência de que dieta com restrição calórica em indivíduos obesos pode aumentar a sensibilidade à insulina em até 40% e diminuir a resposta aguda da insulina à glicose, além de auxiliar na resposta melhorada das células beta a glicose.^{105, 106}

Portanto, a necessidade da prática regular de EF, até 60 min/dia pode ser necessário quando se baseia apenas no exercício para perda de peso.³ O EF está associado à redução do risco para diabetes tipo 2, independentemente do método de avaliação da atividade, faixas de categorias de atividade e métodos estatísticos.^{1, 5} Tanto a caminhada moderada quanto a atividade vigorosa têm sido associadas a um risco reduzido, e maiores volumes de EF podem proporcionar a maior prevenção.⁵

O efeito de uma única sessão de EF na sensibilidade à insulina dura de 24 a 72 horas, dependendo da duração e intensidade do exercício. Geralmente, a duração da sensibilidade à insulina não é superior a 72 horas, logo deve orientar a prescrição ou utilização, não devendo transcorrer mais de 72 horas entre sessões sucessivas de exercício.^{107, 108}

A recomendação do EF varia de acordo com o gasto metabólico para o objetivo adequado para o paciente. Há diversas ferramentas para o cálculo da zona ideal de treinamento que devem atingir os seguintes parâmetros: tipo de atividade física; duração; frequência e intensidade. E pode ser feita por um educador físico e/ou médico, a depender do perfil do paciente.

As zonas de treinamento são classificadas de acordo com a frequência cardíaca máxima (FCmax) e do consumo máximo de oxigênio (VO2 max). A exemplo, utilizaremos a classificação de Karvonen.

Tabela 4 – Zonas de treinamento

Zona de frequência	de FC máx	VO2 máx	Sessão	Trabalho
01 Regenerativa - reabilitação	40-60%	Até 40%	20 min	Reab. cardiorrespiratória e osteomuscular
02 Moderada	50-60%	Até 50%	>30 min	Queima metabólica
03 Controle de peso	60-70%	50 a 60%	>60 min	Cardiorrespiratória
04 Aeróbica	70-80%	60 a 75%	8 – 30 min	Aeróbica
05 Limiar aeróbico	80-90%	75 a 85%	5 -6 min	Absorção de lactato
06 Esforço máximo	85-100%	85 a 100%	1 – 5 min	Anaeróbico

(Tabela adaptada de: ACSM – fonte: Filho, José Fernandes, 1999)¹⁰⁹

Assim como a Sociedade Brasileira de Diabetes, quatro associações internacionais de diabetes recomendam um treinamento regular com frequências que variam entre as zonas 02 e 04 (FC máx. de 50 a 70-80%), no mínimo 3 vezes por semana, para os pacientes com DM2, a depender da avaliação individualizada.^{110,111,112,113,114}

Tabela 5. Recomendações de exercícios para adultos com DM2

Associação/ Sociedade	Tipo de treinamento	Frequência Semanal	Duração Semanal (min/sem)	Intensidade
ADA – Associação Americana de Diabetes	TA; TR; TC	≥ 5	≥ 150	Aeróbico moderado
CDA – Associação Canadense de Diabetes	TA; TR; TC	≥ 5	≥ 150	Aeróbico moderado
EASD Associação	– TA; TR; TC		≥ 150	Aeróbico moderado

Europeia de Estudos de Diabetes					
UK Diabetes – Reino Unido	TA	3-5	15-60 min/sessão	Aeróbio moderado/vigoroso	
SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes	TA; TC	3-5	≥ 150 min	Aeróbio moderado/vigoroso	

*TA – treinamento aeróbio; TR – treinamento de resistência; TC – Treinamento combinado
Tabela de acordo com as informações disponíveis nos sites das associações/sociedade de Diabetes.

Alguns ensaios randomizados mostraram que intervenções no estilo de vida, incluindo 150 min/semana de atividade física, combinadas com perda de peso induzida por dieta, reduziram o risco de DM2 em 58% numa população de risco.^{115, 116} Além disso, o EF isolado mostrou ser tão eficaz em termos de prevenção da progressão do diabetes tipo 2 quanto programas de dieta isolada ou dieta e exercícios combinados.³ O EF em pacientes com DM2 melhora o controle dos níveis de glicose no sangue, reduz o peso corporal, lipídios, pressão arterial, doença cardiovascular, mortalidade e qualidade de vida geral.

Vários estudos evidenciam os benefícios do EF quando praticado de forma regular para a remissão dos sinais e sintomas da DM2. A tabela abaixo demonstra o resultado de alguns desses estudos.^{117,118,119,120,121,122,123}

Tabela 6. Dados de estudos que corroboram com a remissão da DM2 em resultado ao EF

Nome do estudo	Tipo de Exercício	Resultados
Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes.	TA/TR/TC 150 min (moderado) 75 min (vigoroso) 3 a 5 vezes por semana	Eficaz na Saúde vascular e melhora nos resultados da DM2
Type 2 diabetes remission 1 year after an intensive lifestyle intervention: A secondary analysis of a randomized clinical trial.	TA/TC moderado, de 150 a 360 min, 5 ou 6 vezes por semana	O experimento durou 12 meses, e dentre os 98 participantes, 23% tiveram remissão da DM2.

Effect of an intensive lifestyle intervention on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial.	TA/TR/TC moderado >150 min, 5 vezes por semana	Os participantes apresentaram redução da HbA1c, melhora no controle glicêmico e melhora no uso dos hipoglicemiantes/insulina.
LKB1 in muscle is critical for exercise capacity and partially regulates glucose transport.	TA/TC moderado >150 min/ semana.	Em 6 meses de EF moderado houve diminuição da massa de gordura visceral e redução de triglicerídeos em pessoas com DM2 e EF sozinho foi mais eficaz do que programas de dieta hipocalóricas isoladas
Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes	TA/TC moderado >150 min/ semana.	Em adultos com DM2 o aumento do EF resultou em remissão parcial ou completa da DM2 em 11,5% dos indivíduos no primeiro ano de intervenção e outros 7% tiveram remissão parcial ou completa após 4 anos.
Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity.	TA/TC moderado, 5 vezes/sem	Após 12 semanas de exercício, 18 indivíduos do sexo masculino com DM2 que apresentavam defeito mitocondrial do músculo esquelético tiveram o defeito completamente anulados tendo uma

			melhora na sensibilidade a insulina.
Low-volume interval training reduces hyperglycemia and increases skeletal muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes	high-intensity	HIIT 6 vezes por semana	Os indivíduos com DM2 tiveram um aumento acentuado na expressão de GLUT4 no músculo esquelético e uma redução significativa nas concentrações de glicose no sangue, além de melhora da capacidade mitocondrial.

*TA – treinamento aeróbio; TR – treinamento de resistência; TC – Treinamento combinado; HIIT – Treinamento Intervalado de Alta Intensidade

A DM2 é um distúrbio multissistêmico, com impacto negativo no sistema cardiovascular com aumento de complicações deletérias. Num recente estudo, avaliou-se o impacto cardiovascular na remissão autônoma da DM2, associando a remissão da DM2 a um perfil de risco cardiovascular mais favorável, a saber: triglicédeos circulantes mais baixos, menor relação leptina-adiponectina, melhor homeostase da insulina e níveis mais elevados de colesterol HDL em comparação com aqueles com DM2 ativo de mesma duração. Além disso, houve melhora da capacidade de exercício medida pelo pico de VO₂, nesses pacientes.¹²⁵

Contudo, nem todo paciente em remissão terá o mesmo impacto, há o fenômeno da 'memória metabólica', pelo qual um ambiente hiperglicêmico, ativa uma cascata de eventos resultando na geração contínua de estresse oxidativo, que exerce efeitos prejudiciais persistentes no sistema cardiovascular, independentemente de um retorno às condições normoglicêmicas. Apesar de uma melhora metabólica nesses indivíduos é preciso atenção contínua para o controle dos fatores de risco.^{125, 126}

A recomendação do EF deve considerar a presença de complicações relacionadas ao diabetes, como DCV, hipertensão, neuropatia ou alterações microvasculares.³ Portanto, para os indivíduos que desejarem participar de EF de baixa intensidade, como a caminhada, a recomendação de teste pré-exame deve ser de acordo com anamnese realizada pelo profissional de saúde. Para exercícios mais intensos do que andar rápido, pessoas sedentárias com DM2 necessitarão de uma avaliação médica.⁸

A lesão celular provocada durante EF com contrações excêntricas excessivas, provoca a ruptura da integridade celular, aumenta a secreção do fator de necrose tumoral α (TNF- α) dos monócitos associado com a diminuição da atividade do receptor de insulina PI3K.¹⁰³ Por sua vez, a redução desse receptor e do GLUT4 causa um estado transitório de resistência à insulina que persiste por até 48 horas após o EF extenuante.^{103, 57}

Sessões de exercícios realizados entre 70% e 85% do VO₂max mostram uma resposta positiva no aumento da sensibilidade a insulina em pacientes com DM2.^{127, 128} Inicialmente, o exercício para pacientes deve ser recomendado sem promover agressão aos tecidos musculares (abaixo da zona do limiar aeróbico) e deve ser associado a dietas com baixa ingestão de gorduras e carboidratos.¹⁰³

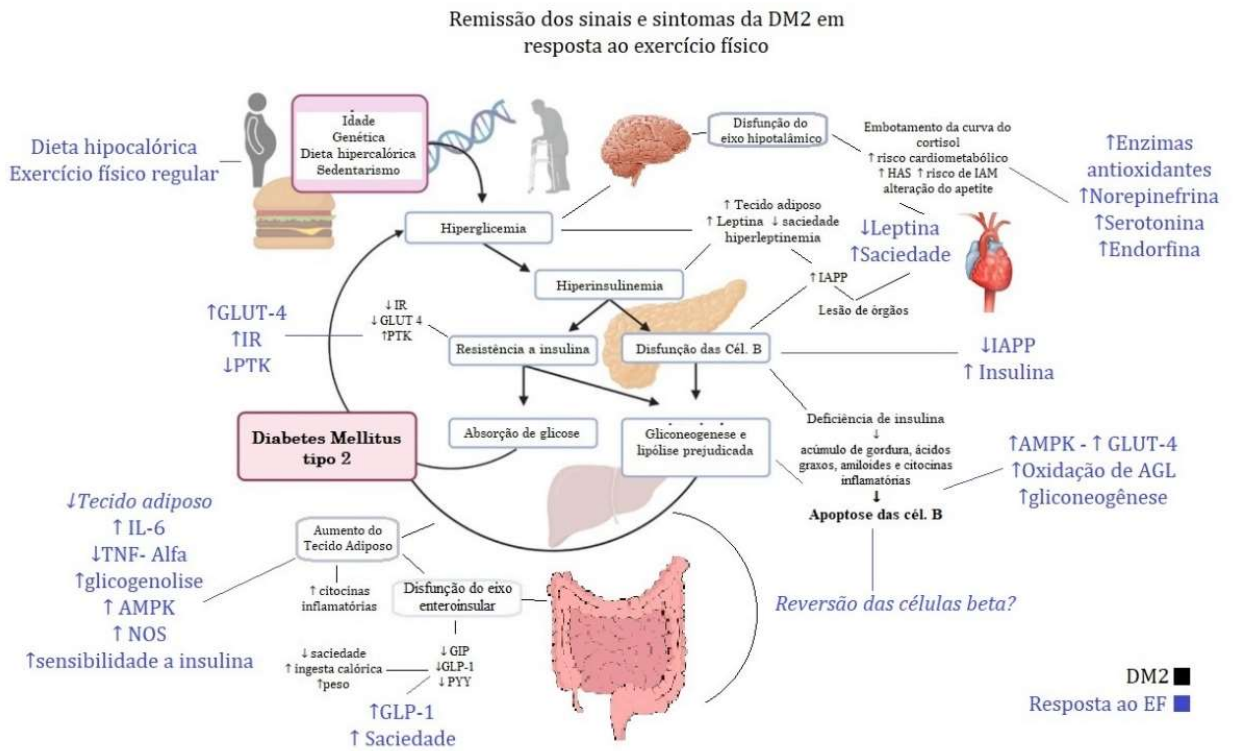
O EF aeróbico ou de resistência melhoram a ação da insulina, pelo menos de forma aguda, e podem auxiliar no gerenciamento dos níveis glicêmicos, lipídios, regulação da pressão arterial, risco de doenças cardiovasculares, mortalidade e redução da gordura visceral, atuando na reversibilidade das células beta.³ Entretanto, para ter benefícios contínuos o exercício deve ser realizado regularmente e de tipos variados, e a maioria dos portadores da diabetes tipo 2 pode realizar exercícios com segurança, desde que certas precauções sejam tomadas.¹

Dieta, exercício físico, hipoglicemiantes orais e educação em saúde, são os quatro pontos básicos para o tratamento do diabetes, com o objetivo de melhorar o controle metabólico de acordo com critérios clínicos e laboratoriais e aspectos sociais do paciente.¹²⁴

O EF regular promove benefícios imediatos e prolongados. A resposta aguda ao exercício leve a moderado, será: aumento da ação e sensibilidade da insulina, aumento da captação de glicose pelo músculo esquelético e no pós-exercício, diminuição da taxa de glicose, melhora das funções cardiorrespiratórias, redução do risco de doenças coronarianas e decréscimo da ansiedade e da depressão.^{1, 3, 124}

De toda forma, os indivíduos que realizam exercícios para prevenir uma doença crônica se saem melhor do que aqueles que a empreendem para gerenciar uma já existente. O exercício físico associado a dieta de baixo aporte calórico desempenha um papel importante na prevenção e controle da resistência à insulina, pré-diabetes, DM2 e complicações relacionadas ao diabetes. Logo, a inclusão de um programa de exercícios regular ou outros meios de aumentar a eficiência geral do exercício é fundamental para a saúde ideal em indivíduos com diabetes tipo 2.

Figura 4. Esquema resumo sobre efeitos do EF na remissão da DM2 (figura anexo I)



Fonte: autoria própria

5 METODOLOGIA

O método utilizado para essa pesquisa é a revisão narrativa, no qual a técnica para coleta de dados do estudo foi conduzida a partir da revisão de literatura, incluindo conteúdos de artigos de estudos produzidos, principalmente, nos últimos 20 anos. Para a seleção dos artigos foram utilizados bancos de dados: scielo; google acadêmico; pubmed. Usando como descritores as palavras-chaves: diabetes; diabetes mellitus tipo 2; diabetes e exercício físico; transportadores de glicose; efeitos metabólicos do exercício físico. A seleção foi em português, inglês e espanhol. Além dos artigos selecionados, também foram utilizados como base de dados os artigos referenciados pelos artigos que foram selecionados.

6 CONCLUSÃO

Por meio deste trabalho, foi possível compreender a fisiopatologia da DM2 e as alterações multissistêmicas ocasionadas pela doença. Além de conhecer os mecanismos que ocorrem em resposta ao EF que ocasionam a remissão dos sinais e sintomas da DM2 e reduz os fatores de risco e comorbidades associadas. Os estudos analisados apontam que os fatores ambientais são os principais desencadeadores da DM2 e do seu agravamento, dentre esses, se destacando a obesidade, o sedentarismo e a condição social no desenvolvimento da doença. Na obesidade, o aumento do tecido adiposo eleva a liberação de citocinas inflamatórias que desencadeia diversos mecanismos moleculares que aceleram os riscos metabólicos e cardiovasculares. A inatividade física associada a dieta de alto aporte calórico faz com que ocorra menor gasto energético e mais hipertrofia do tecido adiposo.

Indivíduos em condições de maior vulnerabilidade social e mulheres são mais expostos a desenvolver a DM2 e os dados estatísticos mostram um crescimento “alarmante” da DM2 em todo o mundo. Apesar disso, vimos que há uma baixa adesão dos países em políticas públicas de atividade física. Esses dados demonstram o quanto falta investir e implementar recursos para a prevenção de doenças evitáveis, pois de um lado há estimativa de mais de 500 milhões de pessoas com doenças cardiovasculares, obesidade, DM2, por outro lado, há nítida ineficiência em medidas de prevenção dessas doenças. Investe-se muito mais no tratamento de doenças do que na prevenção, o que torna mais oneroso os gastos com saúde pública.

O EF é um recurso simples, barato, acessível, possui múltiplas modalidades e benefícios. Nos portadores de DM2 de grau leve a moderado que se dedicam a prática regular de EF moderado, ocorre diminuição expressiva do tecido adiposo central, com redução da resposta inflamatória e riscos cardiovasculares.

Como demonstrado por vários estudos, o paciente diabético tem redução da saciedade, o que significa dificuldade para manejar a doença. A mudança no estilo de vida exige disciplina, persistência, motivação, acompanhamento e resultado, por vezes isso é o que falta a esses pacientes, especialmente os mais vulneráveis.

Ademais, a nível de SNC o EF promove o aumento de enzimas antioxidantes, aumento de norepinefrina, aumento da saciedade e reduz os sintomas de estresse agindo no controle da fome e regulação do cortisol, promove sensação de bem-estar e contribui para a saúde mental do paciente.

Por fim, os estudos analisados indicam que possivelmente ocorre a reversibilidade das células beta, levando a remissão dos sinais e sintomas da doença em resposta ao exercício físico, aumentando a expectativa de vida e redução da mortalidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1 - GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 12^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2011. P.996 - 1003.
- 2 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus. Sociedade Brasileira de Diabetes
- 3 - COLBERG, Sheri R. Et al. Exercise and Type 2 Diabetes. Diabetes Care, volume 33, number 12, december 2010.
- 4 - RUDERMAN, N. Et al. Exercício e controle de peso.: Eds. Manual de Exercício em Diabetes. Alexandria (VA): Associação Americana de Diabetes; 2002. p. 355-64
- 5 - Internacional Diabetes Federation, <https://idf.org>, acesso em 08 de fevereiro de 2023.
- 6 - Diabetes cresce mais rapidamente entre mulheres, durante a pandemia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://diabetes.org.br/diabetes-cresce-mais-rapidamente-entre-mulheres-durante-a-pandemia/...> Acesso em 08 de fevereiro de 2023.
- 7 - DONATH, Marc Y. Shoelson ,Steven E. Type 2 diabetes as an inflammatory Disease. Nature, Janeiro 2011
- 8 – LANCHA Júnior, A. H. Atividade física, suplementação nutricional de aminoácidos e resistência periférica à insulina. Revista Paulista de Educação Física, v.10,n.1, p-68-75, 1996.
- 9 - Monteiro CA, Conde WL. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. Arq Bras Endocrinol Metabol 1999; 43(3):186-194.
- 10 - Pereira LO, Francischi RP, Lancha-Junior HA. ObeSidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. Arq Bras Endocrinol Metabol [periódico na Internet] 2003 [acessado 2007 jan 19]; 47(2):[cerca de 17 p.]
- 11 - American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37(Suppl. 1):S81-90.

- 12 - Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al.; TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-7.
- 13 - DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019.
- 14 - O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1-12.
- 15 - O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1-12.
- 16 - ZHANG, Y.; HU, G. et al. — Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 7(8): e42551, 2012.
- 17 - Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2015;351:h3576. doi: 10.1136/bmj.h3576
- 18 - Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(2):174-86. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00419-2
- 19 - American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):3-21. doi: 10.2337/diaclin.34.1.3

- 20 - Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470
- 21 - Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of “metabolic memory”. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:218598. doi: 10.1155/2011/218598
- 22 - Shields BM, et al. *BMJ Open*. 2015;5:e009088. doi:10.1136/bmjopen-2015-009088
- 23 - Cobas R, Rodacki M, Giacaglia L, Calliari L, Noronha R, Valerio C, Custódio J, Santos R, Zajdenverg L, Gabbay G, Bertoluci M. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-65-5941-622-6.
- 24 - Pititto B, Dias M, Moura F, Lamounier R, Calliari S, Bertoluci M. Metas no tratamento do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-3, ISBN: 978-65-5941-622-6.
- 25 - Giacaglia L, Barcellos C, Genestreti P, Silva M, Santos R, Vencio S, Bertoluci M. Tratamento farmacológico do pré-diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-9, ISBN: 978-65-5941-622-6.
- 26 - Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boulé NG, Dasgupta K, et al. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1: S54–63.
- 27 - PAN B, Ge L, Xun YQ et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018;15(1):72
- 28 - LANCHÁ Júnior, A. H. Atividade física, suplementação nutricional de aminoácidos e resistência periférica à insulina. *Revista Paulista de Educação Física*, v.10,n.1, p-68-75, 1996.
- 29 - Barros Neto TL. Doença & Prevenção: sedentarismo. 1977.

- 30 - Global status report on physical activity 202, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240059153>, acesso em 27 de março de 2023
- 31 - DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019.
- 32 - Friedman JM, Hallas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70
- 33 - Zhang Y, Proença R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Science*. 1994; 372:425-32
- 34 - Hickey MS, Calsbeek DJ. Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med*. 2001;31(8):583-9.
35. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci*. 1998;76:1405-20.
- 36 - Negrão AB, Licínio J. Leptina: diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2000;44(3):205-14.),
- 37 - Oerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(4):525-46
- 38 - Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm*. 2005;71:345-72
- 39 - Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002; 415:339-43.
- 40 - ildiz BO, Haznedaroglu IC. Rethinking leptin and insulin action: therapeutic opportunities for diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38:820-30
- 41 - Wang M, Orci L, Ravazzola M, Unger RH. Fat storage in adipocytes requires inactivation of leptin's paracrine activity: Implications for treatment of human obesity. *PNAS* 2005;102:18011-18016.

- 42 - Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects β cell growth and function in mice. *J Clin Invest* 2007;117:2860-2868.
- 43 - Covey SD, Wideman RD, McDonald C, Unniappan S, Huynh F, Asadi A, et al. The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis. *Cell Metab* 2006;4:291-302.
- 44 - Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53:152-158.
- 45 - Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-5.
- 46 - Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4162-5.
- 47 - Friedman JE, Ferrara CM, Aulak KS, Hatzoglou M, Melune SA, Park S, et al. Exercise training down-regulates ob gene expression in the genetically obese SHHF / Mcc-fa cp rat. *Horm Metab Res*. 1997;29:214-9.
- 48 - Torjman MC, Zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV. Serum leptina during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *Int J Sports Med*. 1999;20:444-50.
- 49 - Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin Effects of Increasing Glucose Loads in Man Calculated from Venous Insulin and C-Peptide Responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 492.
- 50 - BERBUDI, Afiat. Et al. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. Bentham Science, 2020
- 51 - DONATH, Marc Y. Shoelson ,Steven E. Type 2 diabetes as an inflammatory Disease. *Nature*, Janeiro 2011

- 52 - BROWN, G.K. Glucose transporter: Structure, function and consequences of deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 23, p. 237-246, 2000
- 53 - FOSTER, L.J., Klip, A. Mechanism and regulation of GLUT4 vesicle fusion in muscle and fat cells. *Am.J. Physiol Cell Physiol*, 279, p. 877-890, 2000.
- 54 - MACHADO, Schaan & Seraphim. GLUTs e Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50 (2). Abr 2006
- 55 - McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001;86(2):713-8.
- 56- MARREIRO, D.N., et al. Exercise effects on muscle insulin signaling and action: Invited review: regulation of skeletal muscle GLUT4 expression by exercise. *Journal of Applied Physiology*, 93 p. 782-787, 2002.
- 57 - CZECH MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 1999;274:1865-8.
- 58- Flemmer MC, Vinik AI. Evidence-based therapy for type 2 Diabetes. *Postgrad Med* 2000;107(5):27-47.
- 59- Williams B. Insulin Resistance: the shape of things to come. *Lancet* 1994;344:521-4.60- Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2)165-9.
- 61 - Shephard PR, Nave BT, Siddle K. Insulin stimulation of glycogen synthesis and glycogen synthase activity is blocked by wortmannin and rapamycin in 3T3-L1 adipocytes: evidence for the involvement of phosphoinositide 3-kinase and p70 ribosomal protein-S6 kinase. *Biochem J.* 1995;305(pt.1):25-8.
- 62 - Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein kinase: fuel gau-20.ge of the mammalian cell? *Eur J Biochem.* 1997;246(2):259-73.
- 63 - Simoneau JA, Veerkamp JH, Turcotte LP, Kelley DE. Markers of21. capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *FASEB.* 1999;13(14):2051-60.

- 64 - Wicklmayr M, Rett K, Fink E, Tschollar W, Dietze G, Mehnert H. Local liberation of kinins by working skeletal muscle tissue in man. *Hormone Metabolism Research*. 1988;20(8):535.
- 65 - Youn JH, Gulve EA, Holloszy JO. Calcium stimulates glucose transport in skeletal muscle by a pathway independent of contraction. *Am J Cell Physiol*. 1991;260(3 Pt 1):C555-61
- 66- Holloszy JO, Hansen PA. Regulation of glucose transport into skeletal muscle. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1996;128:99-103.
- 67 - Roberts CK, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1999;277(2 Pt 1):E390-4
- 68 - Carla Silva, Zélia Lopes, J.A. Freire Soares, Non insulinic therapy of type 2 Diabetes: the more valuable Worth, medicina interna 2010
- 69 - Da Silva RSM, Grillo ML; Estudo da ação estimulatória de andrógenos sobre o transporte de cálcio e a secreção da insulina em células β de pâncreas de rato. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.
- 70 - Pilkington EH; Pancreatic β -Cell Membrane Fluidity and Toxicity Induced by Human Islet Amyloid Polypeptide Species 2016.
- 71 - Fernandes IR. Bases moleculares de las diabetes tipus: determinants genetics de l'amilina. Barcelona.2001.
- 72 - J.C. P LATA -CORONA , ET AL .: A MILINA Y LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA β , 2019 Sociedad Mexicana de Nutricion y Endocrinologia,
- 73 - Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin Effects of Increasing Glucose Loads in Man Calculated from Venous Insulin and C-Peptide Responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 492.
- 74 - Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and

dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368: 1696-705.

75 - Holz GG, Habener JF. *Trends Biochem. Sci* 1992;17:388–93. [PubMed: 1455507]

76 - Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368: 1696-705.

77 - Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986; 29: 46-52

78 - SVIDNICKI, Paulo Vinicius. EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA EXPRESSÃO E ATIVIDADE DO GLP-1 E NA EXPRESSÃO DE ADIPOCINAS EM RATOS OBESOS. 2013. 112 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Evolutiva) - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA, Ponta Grossa, 2013.

79 - VERDICH, C.; TOUBRO, S.; BUEMANN, B. MADSEN, J.L.; HOLST J.J. & ASTRUP, A.- *International Journal of Obesity* 25: 1206-14, 2001.

80 - KONTUREK, S.J.; KONTUREK, J.W.; PAWLIK, T. & BRZOZOWSKI, T.- Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology* 55: 137-54, 2004. (Konturek et al., 2004)

81 - GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Expressão adiposa do fator de necrose tumoral-alfa: papel direto na resistência à insulina ligada à obesidade. *Ciência* 1993; 259(5091): 87-91. <http://dx.doi.org/10.1126/science.7678183> PMID: 7678183 [28] Kershaw EE

82 - Flier JS. Tecido adiposo como órgão endócrino. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-56. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0395> PMID: 15181022

83 - Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. O adipócito como célula endócrina. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(3): 753-768, x-xi. [x-xi].

84 – Guaragna M, V Regina, Rohden F. Estudo da expressão de mRNA, síntese e liberação de GIP e GLP-1 no jejuno de indivíduos obesos grau III, diabéticos e não diabéticos, sua modulação por ácidos graxos monoinsaturados e envolvimento de marcadores inflamatórios. UFRGS, instituto de ciências básicas da saúde, tese de doutorado, 2015

85 - Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. A quinase c-Jun NH(2)-terminal promove resistência à insulina durante a associação com o substrato-1 do receptor de insulina e a fosforilação de Ser(307). *J Biol Chem* 2000; 275(12): 9047-54

86- Kubota N, Terauchi Y, Kubota, Kumagai H, Itoh S, Moroi M, et al. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and independent pathways. *J Biol Chem*. 2006;281:8748–55

87 - Chawla A, Nguyen KD, Goh YPS. Inflamação mediada por macrófagos na doença metabólica. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(11): 738-49. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3071> PMID: 21984069

88 - Berbudi A, Surendar J, Ajendra J, et al. Infecção filarial ou administração de antígeno melhora a tolerância à glicose em camundongos obesos induzidos por dieta. *J Innate Immun* 2016; 8(6): 601-16. <http://dx.doi.org/10.1159/000448401> PMID: 27544668

89 - Brestoff JR, Artis D. Regulação imune da homeostase metabólica na saúde e na doença. *Célula* 2015; 161(1): 146-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.022> PMID: 25815992

90 - Harding HP, Ron D. Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes: a review. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 3): S455-61.

91 - Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Ehses JA. A inflamação das ilhotas prejudica a célula β pancreática no diabetes tipo 2. *Fisiologia (Bethesda)* 2009; 24(6): 325-31.

92- Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(5):580-7.

- 93 - Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, De Souza CT, Picardi PK, Cintra DE, et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with single bout of exercise in the rat the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. *J Physiol*. 2007;577:997-1007.
- 94 - Sriwijitkamol A, Coletta DK, Wajcberg E, Balbontin GB, Reyna SM, Barrientes J, et al. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes*. 2007;56(3):836-48.
- 95 - Pilon G, Dallaire P, Marette A. Inhibition of inducible nitric-oxide synthase by activators of AMP-activated protein kinase: a new mechanism of action of insulin-sensitizing drugs. *J Biol Chem*. 2004; 279(20): 20767-74.
- 96 - New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle.
- 97- Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus Joshua J. Joseph and Sherita H. Golden Division of Endocrinology, Diabetes, and Medicine, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
- 98 - Oliveira EN, Aguiar RC, Almeida MTO, Eloia SC, Lira TQ. Benefícios da Atividade Física para Saúde Mental, REVISTA DE SAÚDE COLETIVA
- 99 - WHO GUIDELINES ON PHYSICAL ACTIVITY AND SEDENTARY BEHAVIOUR - 1. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010.
- 100 - Antunes HKM, Santos RF, Cassilhas R, Santos RVT, Bueno OFA, Mello MT. Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte*. 2006 [acesso em: 27 set. 2007]; 12 (2): [aproximadamente 7p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbme/v12n2/v12n2a11.pdf> .

101 - Thóren P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sport Exerc.* 1990; 22: 417-428.

102 - Morgan WP. Affective beneficence of vigorous physical activity. *Med Sci SporMed Sci SporMed Sci SporMed Sci Sports Exerts Exerts Exerts Exerts Exerc.c.c.c.c.* 1985;17: 94-100.

103- KIRWAN, J.P., AGUILA, L.F. Insulin signaling, exercise and cellular integrity. *Biochemical Society Transactions*, vol 31 part 6, 2003.

104 - Stolar M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am JMed* 2010; 123: S3–11. <https://doi.org/10.1016/j.am-jmed.2009.12.004>.

105 - Nabulsi A, Folsom A, Heiss G, Nabulsi A, Folsom A, Heiss G, et al. Fasting hyperinsulinemia and cardiovascular disease risk factors in nondiabetic adults: stronger associations in lean versus obese subjects. *Metabolism* 1995; 44: 914–22

106 - Larson-Meyer D, Heilbronn L, Redman L, Newcomer B, Frisard M, Anton S, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetel Care* 2006; 29: 1337–44.

107 - Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR. Exercise in the Management of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Sport Med* 1998; 25: 25–35. <https://doi.org/10.2165/00007256199825010-00003>.

108 - Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castane da-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2518–39. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2518>

109- Programa de Condicionamento Físico da *ACSM - 1999*, p. 3 ... *Fonte: Avaliação Física - José Fernandes Filho - 1997*, p. 58

110 – SBD - <https://diabetes.org.br/o-exercicio-fisico-e-fundamental-para-prevencao-e-tratamento-do-diabetes-mellitus/>

111 – ADA - <https://diabetes.org>

112 – ADC - <https://www.diabetes.ca/>

113 – EASD - <https://www.easd.org/>

114 – UKD - <https://www.diabetes.org.uk/>

115 - Pan XR, Howard PV. 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* 20: 537–544, 1997

116 - Tuomilehto J Lindstrom J, Uusitupa M. Et.al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343–1350, 2001.

117 - Yang Z, Scott C, Mao C, Tang J, Farmer A. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sport Med* 2014; 44: 287–499

118 - Ried-Larsen M, Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Christensen R, Wedell-Neergaard A, et al. Type 2 diabetes remission 1 year after an intensive lifestyle intervention: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Diabetes, Obes Metab* 2019; 21: 2257–66. <https://doi.org/10.1111/dom.13802>.

119 - Johansen MY, Macdonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2017; 318: 637–46. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10169>

120 - Hirshman MF, Koh HJ, Goodyear LJ. LKB1 in muscle is critical for exercise capacity and partially regulates glucose transport. *Diabetes* 55, Suppl 1: A13, 2006.

121 - Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, Pownall HJ, Johnson KC, Safford MM, Kitabchi AE, Pi-Sunyer FX, Wing RR, Bertoni AG; Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 308: 2489–96, 2012.

122 - Meex RC, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mensink M, Phielix E, van de Weijer T, Sels JP, Schrauwen P, Hesselink MK. Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity. *Diabetes* 59: 572–579, 2010.

123 - Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, Jung ME, Gibala MJ. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases skeletal muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 111:1554–1560, 2011.

124 - MARINS, D. M. *Exercício Físico no controle da Diabetes Mellitus*. Guarulhos, SP: Phorte, 2000.

125 - Bilak, J.M.; Yeo, J.L.; Gulsin, G.S.; Et al. Impact of the Remission of Type 2 Diabetes on Cardiovascular Structure and Function, Exercise Capacity and Risk Profile: A Propensity Matched Analysis. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023, 10, 191. <https://doi.org/10.3390/jcdd10050191>

126 - Ceriello, A. The emerging challenge in diabetes: The “metabolic memory”. *Vasc. Pharmacol.* 2012, 57, 133–138

127 - BEN-EZRA, V. et al. Effect of intensity and energy expenditure on postexercise insulin responses in women. *J Appl Physiol* (1985), v. 79, n. 6, p. 2029-34, Dec 1995.

128 - DEVLIN, J. T.; Horton, E. S. Effects of prior high-intensity exercise on glucose metabolism in normal and insulin-resistant men. *Diabetes*, v. 34, n. 10, p. 973-9, Oct 1985.

ANEXO I – Figura 4

