

EFEITOS DO TREINO DE HIPERTROFIA NO PERFIL GLICÊMICO DE MULHERES DIABÉTICAS TIPO 2: CONCEPÇÃO, DINAMIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE UM PROGRAMA DE INTERVENÇÃO.

Raphael Castro Guimarães¹



De modo a resumir a publicação, esta pesquisa foi dividida em 2 partes. Na 2ª parte serão apresentados os tópicos: (I) Introdução, (II) Problema, (III) Metodologia, (IV) Coleta de dados, (V) A coleta de dados foi impedida de continuidade por causa da pandemia do coronavírus, (VI) Considerações finais e (VII) Anexos.

RESUMO

A Diabetes Mellitus tipo 2 (**DM2**) vem crescendo entre populações mais jovens. Evidências comprovam que a inatividade física associada a uma dieta desequilibrada são fatores de ativação de vias bioquímicas inflamatórias que danificam a sinalização insulínica. É assegurado um controle mais efetivo da DM2 por meio da prática regular de atividade física ou exercício físico, quando comparados somente com a intervenção medicamentosa. Através de uma periodização de treino com variabilidade metodológica do Treinamento de Força (musculação), o metabolismo com deficiência funcional de insulina pode reobter mudanças positivas no seu perfil glicêmico. A presente pesquisa acredita na segurança e na eficácia do método de Hipertrofia com a intensidade de esforço planejada e gradualmente centralizada na margem de 75% a 85% de 1 repetição máxima, entre o limiar e o início predominante da rota metabólica anaeróbia. **Problema:** Existe uma “janela metodológica” do Treinamento de Força que teoricamente tem sido aconselhada para o tratamento da DM2, e diga-se de passagem, para a prevenção da Resistência à Insulina, mesmo que a sua aplicação prática ainda seja pouco explorada. **Objetivo:** Conceber e avaliar um programa de Treinamento de Força com uma periodização distribuída nos métodos de Resistência Muscular e de Hipertrofia, na glicemia de mulheres Diabéticas Tipo 2, na faixa etária de 25 a 65 anos. **Metodologia:** A primeira etapa do projeto coletará os dados de cerca de 10 diabéticas tipo 2, e realizará um levantamento estatístico de caracterização, onde 2 grupos serão selecionados: grupo de Intervenção e grupo de Controle. Na segunda etapa, ambos grupos serão submetidos à Avaliação Física, mas, somente o grupo Intervenção será submetido aos procedimentos

de treino. Por segurança, os principais dados frequentemente coletados serão: questionário bem-estar, Glicemia e Pressão Arterial. O tratamento dos dados recorrerá à estatística descritiva como média, desvio padrão, máximo e mínimo.

1. Bacharel em Treinamento Esportivo pela Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade Federal do Amazonas; Especialista em Fisiologia Humana pelo Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas; e Mestre em Atividade Física e Desporto pela Universidade da Madeira - Portugal.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2, Treinamento de Força, Periodização, Resistência Muscular, Hipertrofia, Controle Glicêmico.

1. REVISÃO DE LITERATURA

A Diabetes Mellitus (DM) tem sido responsabilizada por contribuir para problemas, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético, no sistema digestivo, na função cognitiva, e na saúde mental, além de ser associada a diversos tipos de câncer. Pouca atenção tem sido dispensada às tendências globais das complicações da diabetes e ao modo como as características da mortalidade associada à DM têm mudado (Gregg et al, 2016).

Na maioria dos casos, o início da Diabetes Mellitus tipo 2 (**DM2**) ocorre depois dos 30 anos de idade, frequentemente entre os 50 e 60 anos de idade, e a evolução da doença é gradual. Entretanto, nos últimos anos, houve um aumento sistemático no número de indivíduos mais jovens, alguns com menos de 20 anos de idade. Esta tendência parece estar relacionada principalmente ao aumento da prevalência da obesidade, que é o fator de risco mais importante para a DM2 em crianças, assim como nos adultos (Guyton & Hall, 2006).

A DM e as suas complicações constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países: aproximadamente 5 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por DM em 2015, o equivalente a um óbito a cada 6 segundos. A doença cardiovascular é a principal causa de óbito entre as pessoas com DM, sendo responsável por aproximadamente metade dos óbitos por diabetes na maioria dos países. A DM é responsável por 14,5% da mortalidade mundial por todas as causas, e isso é maior que a soma dos óbitos causados por doenças infecciosas (1,5 milhão por HIV/ AIDS; 1,5 milhão por tuberculose e 0,6 milhões por malária) (International Diabetes Federation, 2015).

Após detecção de resistência à insulina ou propriamente DM2, as medidas de tratamento devem estabelecer-se através de estratégias nutricionais, farmacológicas, exercícios e/ou atividade física. O conceito de exercício físico é a atividade física planejada, estruturada, repetitiva e intencional. Já o conceito de atividade física é o movimento corporal produzido pela contração muscular e que faz aumentar o dispêndio de energia (Mcardle et al, 2003).

Dada a extensão e a gravidade desta realidade, além da promoção da saúde e da

prevenção de doenças, é essencial promover o controle e o tratamento da DM2 como estratégia de saúde pública (Ministério da Saúde, 2006), ponderando, inclusive, o seu custo-benefício (Bahia et al, 2011). Considerando a etiologia da DM2, o seu tratamento exige cuidados de saúde multidisciplinares, contínuos e permanentes, integrando alimentação saudável, atividade física, autocontrole, autocuidado, uso de medicamentos e suporte psicossocial (Ministério da Saúde, 2006; SBD, 2014). A Sociedade Brasileira de Diabetes, assegura que a adoção de um estilo de vida saudável, caracterizado pela prática regular de atividade física e alimentação saudável, é praticamente duas vezes mais eficaz e eficiente que o tratamento farmacológico no controle da DM2.

No entanto, a efetividade do controle da DM2 baseada na mudança dos hábitos de vida e nos cuidados permanentes, contrasta com as exigências físicas e psicológicas desse tipo de abordagem, frequentemente resultando em baixa adesão ao tratamento (Santos et al, 2005; Lerman, 2005). Estudos clínicos randomizados e controlados (ADA, 2017), mostram que indivíduos com maior risco de desenvolver DM2 (glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou ambas), podem diminuir a taxa de desenvolvimento da DM2 com algumas intervenções no estilo de vida. O Diabetes Prevention Program (DPP) mostrou que intervenções no estilo de vida reduziram em 58% a incidência de DM2 num período de 3 anos. Os dois principais objetivos da intervenção no estilo de vida do DPP foram atingir e manter 7% de perda de peso, somado à manutenção de 150 minutos de atividade física por semana (ADA, 2002). O modelo estudado mostrou que a intervenção no estilo de vida do DPP teve boa relação custo eficácia (SBD, 2018).

Três outros grandes estudos sobre intervenções no estilo de vida para prevenir DM2, indicam uma redução sustentável na incidência da doença: 43% de redução em 20 anos no “Da Qing Study” (Li et al, 2008); 43% de redução em 7 anos no “Finnish Diabetes Prevention Study”; (DPS) (Lindstrom et al, 2006); e 34% de redução em 10 anos no “Diabetes Prevention Program Outcomes Study” (DPPOS) (Knowler, 2009).

A perda de peso, reduz a incidência de DM2, independentemente da raça, sexo, idade e vários níveis de atividade física, estimando-se que uma perda de 5 Kg pode ocasionar uma redução de 55% no risco de DM2 (Hamman et al, 2006). Por outro lado, o: “The Finnish Diabetes Prevention Study”, demonstra que indivíduos que praticam mais de 4 horas de atividade física por semana, mas que não conseguem perder peso, obtêm uma redução de 70% na incidência de DM2 (Lindstrom et al, 2003).

O Treino de Força é uma modalidade de exercício que prioriza o trabalho muscular, praticado com uso regular de pesos livres, aparelhos, ou até do peso corporal, com a finalidade de gerar hipertrofia, resistência muscular e potência (Fleck & Simão, 2008). É conhecido por melhorar a saúde e a aptidão física, reduzindo o desenvolvimento de doenças degenerativas e cardiovasculares, em geral, se realizado no mínimo duas vezes por semana (Ribeiro et al, 2013).

O Treinamento de Força pode ser dividido em quatro métodos específicos: Força Máxima, Hipertrofia, Resistência Muscular (RM), e Potência de Força (força explosiva). A força máxima é a quantidade máxima de tensão que um músculo ou grupo muscular pode gerar durante uma repetição num determinado exercício. É também a força

máxima gerada por uma contração muscular, podendo ser desenvolvida por meio de ações concêntricas, excêntricas e isométricas. O treino de força para Hipertrofia é caracterizado como um aumento da massa muscular, pelo aumento de proteínas contráteis no músculo esquelético. A Resistência Muscular é a habilidade de manter a produção de força por um tempo prolongado, ou durante muitas repetições em determinados exercícios. É uma manifestação de força importante para que a pessoa tenha capacidade física para realizar as tarefas do dia a dia. A Potência de Força (força explosiva) é o produto da força e da velocidade do movimento: $\text{potência} = (\text{força} \times \text{distância}) / \text{tempo}$. Também é considerada a habilidade de movimentar o corpo e/ou um objeto no menor período (Prestes et al, 2010).

O treinamento de força trará inúmeros benefícios para os portadores de DM2, desde que os seus riscos sejam minimizados através de prescrição adequada e acompanhada por uma equipe multiprofissional. Entre estes benefícios pode ser destacado o ganho de massa muscular, a melhoria na absorção de glicose, o aumento de massa magra e consequente controle de peso (Zabaglia et al, 2009).

Um estudo que teve como objetivo verificar o efeito de 12 semanas de um programa de exercícios de força com pesos, na composição corporal e na hemoglobina glicosilada em DM2, realizou a pesquisa com 8 indivíduos sedentários, com idades entre 47 e 58 anos, que realizaram o treino 3 vezes por semana. Após a aplicação do programa, observou-se aumento da massa magra, diminuição na relação cintura-quadril, no somatório de 7 dobras cutâneas, e diminuição dos níveis de glicemia capilar pós-exercício em 80% das sessões, variando entre 1,47% e 64,36% em relação à glicemia pré-exercício (Cambri & Santos, 2006).

Uma revisão de literatura apresentou resultados indexados em bases de dados eletrônicas, sobre os efeitos que o treino de força pode proporcionar aos portadores de DM2, e os cuidados necessários ao se praticar este tipo de modalidade de treino físico. Após análise, concluiu que os artigos selecionados demonstram que o treino de força promove melhoria na sensibilidade à insulina, redução glicêmica, aumento de massa magra e diminuição da gordura corporal de diabéticos tipo 2, diminuindo os fatores de risco para desenvolvimento de outras enfermidades (Dos Santos et al, 2016).

Outra pesquisa, utilizando o treino de força no período de duas semanas em todos os participantes portadores de DM2, que tinham idade média de 53,64 anos, foram divididos em dois grupos: controle (n=11) e experimental (n=14). As sessões de exercício foram de uma hora, duas vezes por semana. Os resultados obtidos, após o período experimental, demonstram uma redução nos níveis de hemoglobina glicosilada, fundamental para o controle da diabetes, e incremento da força muscular no grupo experimental. Os autores concluíram que este tipo de treino pode contribuir para o controle glicêmico em adultos com DM2 (Canche & Gonzalez, 2005).

Noutro trabalho de investigação, o qual tinha como objetivo verificar a eficácia do treino de resistência no controle glicêmico de adultos com DM2, foi realizado em 16 semanas, com 62 adultos de ambos os sexos. O controle glicêmico, anormalidades da síndrome metabólica, composição corporal, e as reservas de glicogênio muscular foram determinadas antes e após a intervenção. Os resultados obtidos no estudo,

demonstraram redução dos níveis plasmáticos de hemoglobina glicosilada, aumento da massa e do glicogênio muscular, além da diminuição significativa de medicamentos para DM2 entre os voluntários da pesquisa. Assim, os autores concluíram que o treino de força é viável e eficaz no auxílio ao tratamento da DM2 (Castaneda et al, 2002).

O posicionamento inicial do Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM, 2000) recomenda programas de atividade física para diabéticos tipos 2, com atividades aeróbias que acumulem o mínimo de 1.000 kcal por semana, assim como programas de treino de força que devam ser eficazes para melhorar a força e a resistência muscular, bem como em melhorar a composição corporal. As diretrizes, aconselham, resumidamente, uma frequência de três dias não consecutivos e até cinco sessões de atividade física por semana (para melhorar a resistência cardiorrespiratória e atingir o gasto calórico desejável); intensidade baixa a moderada (40% a 70%) para melhorias cardiorrespiratórias e metabólicas (aumento da sensibilidade à insulina e taxa de depuração metabólica geralmente ocorrem após atividade física regular), mas, também afirmam que alguns trabalhos mostraram mudanças metabólicas favoráveis com exercícios de alta intensidade, por exemplo, 70% a 90% do VO₂máx); duração diretamente relacionada com as necessidades de gasto calórico e inversamente relacionada à intensidade; e no que respeita ao modo, atividades que proporcionem maior controle de intensidade, apresentem pouca variabilidade interindividual no gasto energético, sejam de fácil manutenção e requerem pouca habilidade. O treino de força deve ser incluído pelo menos 2 vezes por semana, com um mínimo de 8 a 10 exercícios envolvendo os principais grupos musculares, com um mínimo de uma série com 10 a 15 repetições até quase à fadiga.

Algumas diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes preconizam que o tipo de exercício de resistência/fortalecimento muscular devem ser incluídos no plano de atividades de diabéticos, já que eles provocam elevação da sensibilidade à insulina de maior duração; a duração depende da intensidade e da frequência semanal e deve ser planejada para minimizar riscos de hipoglicemia, sendo a recomendação mais atual de 150 minutos de exercícios de intensidade moderada, ou 75 minutos de exercícios de alta intensidade por semana (ou combinação de ambos); a intensidade deve seguir o ideal de uma prescrição que contemple exercícios de moderada e alta intensidades, afirmando ainda que: “há evidências de que exercícios de maior intensidade apresentam maior impacto no aumento da condição aeróbica e na redução da hemoglobina glicosilada, do que o aumento do volume semanal (SBD, 2014).

Diretrizes mais recentes do ACSM para o treino de força em diabéticos são: (1) Frequência: deve-se realizar ao menos duas vezes por semana em dia não consecutivo, mas o ideal são três vezes, juntamente com atividades aeróbicas regulares; (2) Intensidade: o treinamento deve ser moderado (50% de 1RM) ou vigoroso (75% a 80% de 1RM) para a otimização dos ganhos de força e ação da insulina; (3) Duração: cada duração de treino deve incluir no mínimo de 5 a 10 exercícios envolvendo grandes grupos musculares (membros superiores, membros inferiores e core), envolvendo a realização de 10 a 15 repetições próximas da fadiga por cada série, progredindo gradualmente para maiores cargas (ou resistência), que possam ser levantadas pelo menos de 8 a 10 vezes. No mínimo de 1 série por repetições próximas da fadiga, mas entre 3 ou 4 séries é o número recomendado para otimização dos ganhos de força; (4)

Modo: máquinas de resistência e pesos livres podem resultar em ganhos de força e massa muscular alvo; (5) Taxa de progressão: para evitar lesão, a progressão da intensidade, frequência e duração das unidades de treino devem ocorrer lentamente. Na maior progressão de treino, o aumento da carga ou da resistência são realizados apenas quando o número de repetições por série pode ser consistentemente excedido, seguido pelo aumento no número de séries e finalmente pelo aumento progressivo da frequência de treino, para sessões semanais de 3 vezes com séries de 8 a 10 repetições feitas com 75% a 80% de 1RM, com 8 a 10 exercícios ao longo de um período de 6 meses (ACSM, 2010).

1.1 FISIOPATOLOGIA DA DIABETES MELITUS

A DM é uma síndrome do metabolismo deficiente dos hidratos de carbono, lipídios e proteínas, causada tanto pela ausência de secreção de insulina quanto pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina. Nos tipos de Diabetes Mellitus, o efeito básico da ausência de insulina ou da resistência à insulina sobre o metabolismo da glicose é impedir a captação eficiente, e a utilização da glicose pela maioria das células do organismo, exceto pelo cérebro. Como resultado, a concentração de glicose sanguínea aumenta, a utilização celular da glicose cai ainda mais, e a utilização dos lipídios e das proteínas aumenta (Guyton e Hall, 2006).

Na DM2 ocorre resistência à insulina levando à diminuição da ação nos tecidos alvo, principalmente no fígado, músculos e tecido adiposo. Tem a sua etiologia relacionada com causas herdadas ou adquiridas, como obesidade androide, dislipidemia, resistência insulínica, hipertensão arterial (síndrome metabólica), sedentarismo, fatores genéticos e ambientais (Vancini & Lira, 2004; De Angelis et al, 2006; Barrile et al, 2007).

A resistência à insulina é uma disfunção metabólica com alterações intracelulares que resulta em prejuízos na translocação de vesículas que contém GLUT4, para a membrana, diminuindo a capacidade do músculo esquelético e outros tecidos de captar glicose para as células, levando a um estado hiperglicêmico (Castro et al, 2013). Pode ser causada por vários mecanismos, incluindo produção cronicamente aumentada de espécies reativas de oxigênio e disfunção mitocondrial (Robertson et al, 2004; Souto Padron et al, 2015), estresse do retículo endoplasmático (Donath & Shoelson, 2011), lipotoxicidade e glicotoxicidade (Del Prato, 2009).

A insulina é um hormônio anabólico secretada pelas células-beta do pâncreas e a sua síntese é estimulada pelo aumento da glicose sanguínea após refeições, tendo ação no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. As suas funções metabólicas incluem: captação de glicose, aumento da síntese de proteínas, ácidos graxos e glicogênio, reduzindo a produção hepática de glicose, lipólise e proteólise (Li et al, 2011).

Os mecanismos pelos quais esses fatores levam ao desenvolvimento da DM2, podem ser em parte mediados pela ativação de vias inflamatórias, ou exacerbado por inflamação (Hotamisligil & Erbay, 2008). Na verdade, o aumento da circulação da proteína C reativa (PCR) e várias citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF α) e a interleucina 6 (IL-6), são observados em pacientes com DM2 (Herder et al, 2006; Pickup et al, 1997; Spranger et al, 2003).

Tabela 1 - Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM (ADA, 2017), adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	< 140	-	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum. ²
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200#	-	≥ 5,7 e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes

OMS: Organização Mundial da Saúde; HbA1c: hemoglobina glicosilada; DM: diabetes mellitus. * Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada. # Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose.

1.2 ETAPAS INTRACELULARES DA CAPTAÇÃO DE GLICOSE

A captação de glicose no músculo esquelético é formada por várias etapas intracelulares, começando com a sinalização da insulina ao seu receptor específico na membrana, uma proteína com atividade quinase intrínseca, contendo duas subunidades-alfa e duas subunidades-beta (IR). Após a ligação extracelular da insulina ao seu receptor alfa-IR, ocorre a fosforilação intracelular no receptor beta em substratos de tirosina, denominados IRS 1 e IRS-2 (Gonzalez & McGraw, 2006).

Em seguida, ocorre a fosforilação da proteína fosfatidilinositol 3-quinase (PI3q), considerada um componente chave para que ocorra a captação de glicose. Após a sua ativação, há uma subsequente interação com p110 e p85, permitindo a fosforilação de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) para formar fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) na membrana plasmática, levando ao recrutamento de fosfatidilinositol-quinase dependente de proteína 1 (PDK1) e Akt2, também chamado de proteína-quinase B (Dam et al, 2005). As proteínas IRS-1 e Akt2 influenciam diretamente a captação de glicose por dependência da insulina, onde a fosforilação de IRS-2 está relacionada ao metabolismo dos lipídeos (Bouzakri et al, 2006).

A ativação completa de Akt, fosforila o TBC1 membro da família de domínio 4 (TBC1D4), antigamente conhecido como Akt substrato de 160 kDa (AS160), e assim promove a translocação do GLUT4 em direção à membrana plasmática para a captação de glicose (Sakamoto & Holman, 2008; Cleasby et al, 2007). No entanto alguns fatores podem causar prejuízos nesta via molecular, induzida por insulina e assim resultar na diminuição da captação de glicose para o meio intracelular levando a vários prejuízos metabólicos (Masharani et al, 2011).

O exercício físico estimula a concentração de AKT no meio intracelular. Na DM2, a cascata de eventos promovida pela insulina é insuficiente e não consegue estimular o trabalho do GLUT4.

1.3 EXERCÍCIO FÍSICO E CAPTAÇÃO DE GLICOSE

O exercício físico promove o aumento da captação de glicose para as células do músculo esquelético por uma via molecular distinta à da insulina, onde a contração muscular não ativa necessariamente a fosforilação de IR (receptor de insulina) em resíduos de tirosina e subsequente ativação da PI3q. Assim, foi descoberta uma enzima chave na captação de glicose pela contração muscular, denominada proteína ativada por AMP (AMPK), podendo ativar a translocação de GLUT4 independentemente da insulina. Confirmando esta hipótese, o bloqueio farmacológico de PI3q, não alterou a captação de glicose pela contração muscular, sendo dependente da fosforilação de AMPK e TBC1D4 para a translocação do GLUT4, ficando evidente que existem dois sinais de transmissão para a captação de glicose no músculo esquelético (Funai & Cartee, 2008).

A enzima AMPK é um sensor energético, a qual é ativada no exercício físico por baixo estado de energia, situação na qual o AMP aumenta, ativando vias que geram o aumento de ATP como a oxidação de AGL (ácido graxo livre). Ao mesmo tempo, essa enzima bloqueia vias que consomem ATP como a síntese de AGL. Portanto, a estimulação da contração muscular, induz aumento de AMP e Ca^{2+} , situação em que o ATP aumenta, e assim é ativada a enzima AMPK e subsequente ativação de TBC1D1 e translocação de vesículas que contém GLUT4 para a membrana plasmática, facilitando assim a entrada da glicose para o meio intracelular (Young et al, 2009).

O exercício físico estimula a captação de glicose aumentando a expressão e fosforilação de proteínas chaves na via energética (Tabela 2), assim, tanto uma sessão aguda de exercício físico como um treinamento crônico é capaz de aumentar a expressão de AMPK, TBC1D1, TBC1D4, Akt1, Akt2 e GLUT4 do músculo esquelético de humanos (Jessen et al, 2011; Vind et al, 2011). Em ratos diabéticos tipo 2 que realizaram um

protocolo crônico e agudo de exercício físico aeróbio, ambos os protocolos resultaram em maior captação de glicose por aumentar a expressão das proteínas AMPK, PKB, Akt1 e GLUT4, confirmando a importância do exercício físico para a homeostasia glicídica (Caos et al, 2012; Yu-Ching et al, 2011).

Tabela 2 - Efeito do exercício físico na via de sinalização insulínica e não insulínica.

PROTEÍNA	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	EFEITO	REFERÊNCIAS
AMPK e TBC1D1	Humanos	Sessão aguda de 30min 70%VO2max	Aumentou	Funai, K. & Cartee, G.D. (2008)
AMPK, PKB, AKT e GLUT4	Ratos diabéticos	Natação 1h/d, 5d/sem por 8 semanas	Aumentou	(Jessen, et al. 2011)
PKB e GLUT4	Ratos diabéticos	Natação 30min/d, 5d/sem por 4 semanas	Aumentou	(Caos, et al. 2012)
AMPK, GLUT4, AS160	Ratos diabéticos	Natação, 30min/d, progressão até 180min/d na última semana	Aumentou	(Vind, et al, 2011)
TBC1D4, Akt1, Akt2, GLUT4 e AMPK	Humanos obesos diabéticos tipo 2 e obesos não diabéticos tipo 2	Bike estacionária 25min/d, 5d/sem por 10 semanas	Aumentou	(Young, et al. 2009)

1.4 STRESSE MECÂNICO DA MUSCULATURA ESQUELÉTICA

O estresse mecânico causado pelas contrações musculares esqueléticas, estimula várias vias de sinalização, independentemente das mudanças hormonais e dos fatores de crescimento (Prestes et al, 2010):

1. PI3K e Akt (quinases serina/treonina) ou PKB (proteína quinase B)
2. mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos)
3. AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato)
4. MAPK (mitogênio ativado por proteína quinase)

Até o momento, três isoformas humanas de IGF-1 foram encontradas: IGF-1a

(isoforma hepática), IGF-1b e IGF-1c (MGF= fator de crescimento mecânico). O MGF parece ser especialmente ativado em resposta à sinalização mecânica do músculo esquelético durante o treinamento de força. A atividade contrátil do músculo esquelético estimula a secreção de IGF-1, o qual age como um fator de crescimento autócrino/parácrino, e liga-se ao seu receptor de membrana, iniciando uma cascata de eventos moleculares. Basicamente, a ligação do IGF-1 induz a alteração conformacional no seu receptor IGFR na face externa do sarcolema (membrana muscular), resultando na fosforilação do IRS-1 (substrato 1 do receptor de insulina) e na ativação de PI3K. Em seguida, a PI3K promove a formação de fosfatidilinositol-trifosfato, que, por sua vez, ativa a Akt, recrutando-a para a membrana plasmática (Toigo et al, 2006).

Duas vias subsequentes da ativação da Akt podem mediar a hipertrofia muscular: Akt Mtor e Akt-GSK-3B (glicogênio sintase quinase – 3B). A ativação de Mtor pela fosforilação da Akt (Akt – mTOR) resulta num aumento da tradução da proteína por: (1) mTOR ativa proteína S6 quinase ribossomal de 70kDa (p70s6k), um regulador positivo 29 que controla a etapa de iniciação da tradução de proteína eIF-4E; (2) mTOR inibe a atividade de 4EBP1(PHAS -1), um regulador negativo do fator de iniciação da tradução de proteína (eIF-4E) (Glass, 2005). A proteína quinase mTOR é considerada o fator-chave do crescimento celular que integra sinais de fatores de crescimento, nutricionais e de estado energético celular (Sandri, 2008).

A fosforilação da Akt também resulta na inativação de GSK-3B. Essa proteína quinase suprime a hipertrofia muscular, bloqueando a tradução de proteína iniciada pelo fator de iniciação eucariótico (eIF-2B) (Glass, 2005). De uma forma geral, entende-se que a ativação da Akt-mTOR durante/após a sobrecarga muscular, conduz a sinalização efetora anabólica e, ao mesmo tempo, atua como potente inibidora dos sinais catabólicos.

A via Akt-mTOR colabora também para o crescimento muscular por fosforilar a GSK-3B e a FOXO (fork-head box O – da família dos fatores de transcrição). A fosforilação da FOXO pela Akt, evita que a FOXO estimule a transcrição das ubiquitinas ligases proteolíticas, as quais promovem degradação proteica (Sartorelli & Fulco, 2014), Léger et al. (2006), citado por Prestes (2010), investigaram a cascata de sinalização da Akt após 8 semanas de treino de força para hipertrofia muscular, seguidas por 8 semanas de destreino. O programa produziu incremento de 10% na área da secção transversal do quadríceps associado com o aumento na quantidade de proteínas fosforiladas como a Akt, GSK-3b e mTOR. Esses dados, sugerem que o treino de força promove o aumento da fosforilação da Akt e de seus subsequentes alvos na cascata de sinalização da síntese de proteína (Akt, mTOR, GSK-3B, p70S6K, 4E-BPI e eIF-2B).

Deve-se lembrar que a importância da via de sinalização da AMPK e MAPK para os mecanismos envolvidos na adaptação ao treino de força, precisam ser elucidados (Prestes, 2010).

1.5 IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA GLICEMIA DE DIABÉTICAS TIPO 2

Os benefícios adicionais para o indivíduo com DM2, que têm hábitos regulares de prática do exercício físico, podem ser os de curto prazo e os de longo prazo. No curto

prazo, podem ser citados: o aumento da ação da insulina, aumento da captação da glicose pelo músculo, captação da glicose no período pós-exercício, diminuição da taxa de glicose, e aumento da sensibilidade celular à insulina (Katzner, 2007). O ACSM (2003), afirma que os benefícios da atividade física, sejam eles agudos ou crônicos, são muito significativos, mas os benefícios do exercício crônico são muito mais numerosos, ressaltando que logo após finalizar a atividade física, o músculo esquelético continua a captar glicose com eficiência, com o objetivo de recompor o glicogênio muscular e hepático, bem como devolver o equilíbrio do organismo, podendo ocorrer hipoglicemias até 48 horas após a finalização do exercício.

O efeito do exercício físico sobre a sensibilidade à insulina tem sido demonstrado entre 12 e 48 horas após a sessão de exercícios físicos, porém, volta às concentrações de pré-atividade em três a cinco dias após a última sessão de exercícios físicos, o que reforça a necessidade de praticar atividades físicas com frequência e regularidade (Guimarães & Ciolac, 2004).

O fato de apenas uma sessão de exercício físico melhorar a sensibilidade à insulina, e do efeito proporcionado pelo treino regredir em poucos dias de inatividade, levanta a hipótese de que o efeito do exercício físico sobre a sensibilidade à insulina é meramente agudo. No entanto, foi demonstrado que indivíduos com resistência à insulina melhoram a sensibilidade em 22% após a primeira sessão de exercício, e em 42% após seis semanas de treino. Isso demonstra que o exercício físico apresenta tanto um efeito agudo como crônico sobre a sensibilidade à insulina (Guimarães & Ciolac, 2004).

A redução da glicemia capilar após uma sessão de exercício físico, pode ser explicada devido ao aumento da permeabilidade à glicose nas fibras musculares ativas, mesmo na ausência e/ou deficiência da ação da insulina. Neste sentido, o exercício físico regular aumenta a captação e o metabolismo da glicose pelo músculo, assim como, incrementa a síntese e translocação de GLUT-4, transportadores de glicose no tecido adiposo, músculo esquelético e músculo cardíaco (Frosing et al, 2007; Silva et al, 2011).

Numa pesquisa que avaliou a glicemia capilar pré e pós-sessão de exercícios físicos, verificou-se a diminuição desta nos indivíduos diabéticos em 78,0% das sessões analisadas, com variações de 0,4 até 62,5% em relação à glicemia pré-exercício. Constatou-se ainda, que a redução média da glicemia após as sessões de exercícios físicos foi de 18,0%. Outro estudo apresentou dados semelhantes que variaram entre 18,6% no G1, 19,9% no G2, e 12,5% no G3 (Cambri et al, 2007). Numa outra pesquisa, houve momentos, quando o exercício foi realizado de maneira contínua, em que os níveis de glicose chegaram a diminuir cerca de 50% do seu valor inicial (Volpato & Zaboti, 2008).

Durante o exercício, o transporte de glicose na célula muscular (GLUT 4) aumenta, assim como a sensibilidade da célula à ação da insulina. Isso ocorre pelo aumento do aporte sanguíneo que é um importante fator regulador, permitindo a disponibilidade desse substrato à musculatura. O transporte de glicose ao músculo esquelético ocorre primeiramente por difusão facilitada através dos GLUTs, cujos principais mediadores são a insulina e o exercício. Esse aumento na translocação de transportadores de glicose, pode ser dependente de insulina ou não. É possível haver

translocação de GLUT4 para a membrana muscular durante o exercício mesmo na ausência de insulina (Barrile et al, 2007; Irigoyen et al, 2003; Frosing et al, 2007; Silva et al, 2011).

Quando há prática de exercícios, os mecanismos moleculares envolvidos na translocação dos transportadores de glicose, independentemente da ação da insulina, não são imediatos, porém, não ocorre fosforilação dos receptores nem ativação da PI 3-quinase. Evidências, parecem indicar que um mediador do processo de translocação é o cálcio, pois este inicia ou facilita a ativação de moléculas sinalizadoras que leva aos efeitos imediatos e prolongados do exercício sobre o transporte de glicose no músculo. Outros mediadores podem ser o óxido nítrico, a calicreína e a adenosina (Torres Leal et al, 2009).

A insulina, assim como o exercício, tem efeito hipoglicemiante pela melhoria na captação de glicose, porém, durante o exercício, ocorre entrada de glicose na célula independentemente da ação da insulina. A liberação do cálcio pelo retículo sarcoplasmático durante a contração, desencadeia a cascata de sinalização para a translocação dos transportadores de glicose (Glut 4) presentes nas células musculares, ocorrendo assim a entrada de glicose na célula e ocasionando o efeito hipoglicemiante (Pádua et al, 2009).

1.6 ESTÍMULOS PARA HIPERTROFIA: MICROLESÕES

O primeiro fator de aumento na força muscular é fisiológico e ocorre com o aumento do número de unidades motoras, em maior frequência de estimulação e sincronia dos impulsos nervosos recrutados na contração. O segundo é na forma e no tamanho do volume muscular (hipertrofia), que podem ser de adaptações: *aguda*, como a hipertrofia sarcoplasmática (ocorre imediatamente após o exercício e tem pequena duração, consistindo na acumulação de catabólitos das contrações) e/ou *crônica*, como a hipertrofia miofibrilar (surge em função da continuidade do treino, devido ao anabolismo de proteínas contráteis ou aumento das organelas das fibras musculares, como mitocôndrias, ribossomos etc). Convém ressaltar que, em função do treino, a presença de núcleos dentro da célula muscular cresce cerca de 46% (Prestes et al, 2010).

A hipertrofia muscular e as mudanças no recrutamento de unidades motoras, são importantes fatores relacionados com o desenvolvimento de força (McCarthy et al, 2002). Tal benefício proporciona ao praticante a capacidade de gastar menos força para a realização das básicas atividades de rotina.

Apesar de serem mais evidentes em virtude de ações excêntricas, as contrações concêntricas também têm a capacidade de induzir microlesões (Gibala et al, 1995). Normalmente, as microlesões são notadas nas linhas Z, mas diversos outros pontos também são afetados, como o sarcolema, retículo sarcoplasmático, membrana basal, mitocôndrias e tecido conjuntivo. Para se entender como as micro lesões podem estimular a hipertrofia deve-se, em primeiro lugar, entender as consequências fisiológicas de uma lesão. Quando um tecido é lesionado, ocorre uma complexa sequência aguda de reações, incluindo dilatação dos vasos locais, aumento da permeabilidade dos capilares e migração das células do sistema imunológico.

Nos primeiros minutos após a inflamação, surge a primeira linha de macrófagos, que iniciam a ação fagocitária. Depois da primeira hora, neutrófilos vindos do sangue iniciam a invasão da área inflamada, removendo corpos estranhos. Praticamente simultânea à invasão de neutrófilos, ocorre uma segunda ação de macrófagos, originada de monócitos sanguíneos. Esta segunda invasão de macrófagos ocorre de forma gradual, demorando cerca de dois dias para tornar-se efetiva (Hawke e Garry, 2001).

A segunda linha de macrófagos parece ser essencial ao processo de regeneração, por secretar fatores que regulam a atividade das células satélites (Hawke e Garry, 2001). Tanto que a ausência de macrófagos impede a regeneração muscular, enquanto uma resposta aumentada eleva a proliferação e diferenciação das células satélites.

A capacidade migratória das células satélites depende da integridade estrutural da fibra. Em lesões de maior porte, quando a membrana basal é rompida, as células satélites podem migrar para fibras adjacentes. Já nas microlesões, quando os danos são limitados (sem atingir a membrana basal), a migração ocorre dos locais intactos para os locais de lesão. Há a suposição de que haja inibição mecânica na atividade das células satélite, devido à compressão a que elas estão sujeitas no estado de repouso. Deste modo, a lesão removeria a inibição ao provocar o edema, fazendo com que as células-satélite migrassem para o local do trauma e iniciassem as suas atividades regenerativas (Hawke e Garry, 2001).

2. BIBLIOGRAFIA

Albright, A, Franz, M. J, Hornsby, W.G. & Kriska, A. (2000). American college of sports medicine position stand: exercise and type 2 diabetes. *Med.Sci.Sports Exerc.* N3, p1345 – 1360. DOI: [10.1097/00005768-200007000-00024](https://doi.org/10.1097/00005768-200007000-00024)

American College of Sports Medicine and American Diabetes Association. (2010). Position Stand. Exercise and type 2 diabetes. *Medicine. Science in Sports & Exercise.* 42 (12): 2282- 2303. https://www.researchgate.net/publication/279543779_ACSM_position_stand_on_exercise_and_Type_2_diabetes

American College of Sports Medicine. (2000). Position Stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med.Sci.Sports Exerc.* Jul;32(7):1345-60. DOI: [10.1097/00005768-200007000-00024](https://doi.org/10.1097/00005768-200007000-00024)

American Diabetes Association (2017). Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 40(Suppl 1):S44-7. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-S008>

American Diabetes Association (2002). The Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* Dec; 25(12): 2165-2171. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2165>

Assunção, M.C.F., Santos, I.S. & Costa JS. (2002). Avaliação do processo da atenção médica: adequação de pacientes com diabetes mellitus. *Cad Saúde Pública.*18 (1):205-11. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2002000100021>

Bahia, L.R, Araújo, D.V, Schaan, B.D, Dib, S.A, Negrato, C.A, Leão, M.P, Ramos, A.J, Forti, A.C, Gomes, M.B, Fossa, M.C, Monteiro, R.A, Sartorelli, D. & Franco, L.J. (2011). The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*; 14(5):137-40. DOI: [10.1016/j.jval.2011.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.009)

Barrile, S.R., Martinelli, B., Nicola, M., Rino, A.V., Teixeira, M.F. & Negrato, C.A. (2007). Efeito do exercício físico aeróbio agudo em indivíduos portadores de diabetes mellitus que fazem uso de insulina. *Diabetes Clínica* 2007;11(4):345-51. Disponível: <https://www.scielo.br/pdf/rbme/v21n5/1806-9940-rbme-21-05-00360.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica - n.º 16 -Série A. (2006) Diabetes Mellitus. Normas e Manuais Técnicos. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: DF. [citado 2020 novembro 02]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF

Brasil. Portaria nº 2.488, de 21 de outubro de 2011. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes e normas para a organização da Atenção Básica, para a Estratégia Saúde da Família (ESF) e o Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS). Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, n.204, p.55, 24 out. 2011. [citado 2017 mar 08]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2488_21_10_2011.html

Baecke JA, Burema J, Frijters JE. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr*; 36:936-42. DOI: [10.1093/ajcn/36.5.936](https://doi.org/10.1093/ajcn/36.5.936)

Borg, G.; e Borg, E. (2001). A new generation of scaling methods: level-anchored ratio scaling. *Psychologica*, 28 (-), 15-45. [2001BorgGBorgEAnewgeneration.pdf](https://doi.org/10.1016/j.psych.2001.08.001)

Bouzakri, K., Zachrisson, A., Al-Khalili, Zhang, B.B., Koistinen, H.A., Krook, A. & Zierath, J.R. (2006). siRNA-based gene silencing reveals specialized roles of IRS-1/Akt2 and IRS-2/Akt1 in glucose and lipid metabolism in human skeletal muscle. *Cell Metabolism*; 4:89-96. DOI: [10.1016/j.cmet.2006.04.008](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.04.008)

Callay, C.W. et al. (1991). Circumferences. Anthropometric standardization reference manual. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Champaign: *Human Kinetics Books*; p. 44-5, 1991.

Cambri, L T. & Santos, D L. Influência dos Exercícios Resistidos com Pesos em Diabéticos tipo 2. (2006). *Rio Claro: Revista Motriz*. v. 12 n.1 p.33-41. <http://www.periodicos.rc.biblioteca.unesp.br/index.php/motriz/article/view/58/39>

Cambri, L.T., Decimo, J.P., Souza, M., Oliveira, F.R., Gevaerd, M.S. (2007). Efeito agudo e crônico do exercício físico no perfil glicêmico e lipídico em diabéticos tipo 2. *Motriz*; 13(4):238-48. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000500009>

Canche, K. A. M. & Gonzalez, B. C. S. (2005). Exercício de resistência muscular em adultos com diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Latino-Am. Enfermagem [online]*. vol.13, n.1, pp.21-26. ISSN 1518-8345. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692005000100004>.

Castaneda, C., Layne, J., Munoz-Orlans, L., Gordon, P., Walsmith, J., Foldvari, M., Roubenoff, R., Tucker, K. & Nelson, M. (2002). A Randomized Controlled Trial of Resistance Exercise Training to Improve Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, Vol 25, number 12, december 2335. DOI: [10.2337/diacare.25.12.2335](https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2335)

Castro, G., Areias, M.F.C., Weissmann, L., Quaresma, P.G.F. Katashima, C.K., Saad, J.A. & Prada, P.O. (2013). Diet-induced obesity induces endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the amygdala of rats. *FEBS Open Bio.*11;3:443-9. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2013.09.002>

Cao, S., Li, B., Yi, X., Chang, B., Zhu, B., Lian, Z., Zhang, Z., Zhao, G., Liu, H. & Zhang H. (2012). Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. *Plos One*;7(12):01-13. DOI: [10.1371/journal.pone.0051709](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051709)

Ciolac, E. G., Guimarães, G. V. (2004). Exercício físico e síndrome metabólica. *Revista Brasileira de medicina do esporte*, vol10. Niterói: Julho/ Agosto. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922004000400009>

Cleasby, M.E., Reinten, T.A., Cooney, G.J., James, D.E.& Kraegen, E.W. (2007). Functional studies of Akt isoform specificity in skeletal muscle in vivo: maintained insulin sensitivity despite reduced insulin receptor substrate-1 expression. *Molecular Endocrinology*;21(1):215-228. DOI: [10.1210/me.2006-0154](https://doi.org/10.1210/me.2006-0154)

Dam, E.M.V., Govers, R. & James, D.E. (2005). Akt activation is required at a late stage of insulin-induced GLUT4 translocation to the plasma membrane. *Molecular Endocrinology*; 19(4):1067-1077. DOI: [10.1210/me.2004-0413](https://doi.org/10.1210/me.2004-0413)

De Angelis, K., Pureza, D.Y., Flores, L.J.F., Rodrigues, B., Melo, K.F.S., Schaan, B.D., & Irigoyen, M.C. (2006). Efeitos fisiológicos do treinamento físico em pacientes portadores de diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*;50(6):1005-13. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000600005>

Del Prato, S. (2009). Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 26: 1185-1192, 2009. DOI: [10.1111/j.1464-5491.2009.02847.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02847.x)

Dubé, M.C., Lavoie, C., Galibois, I. & Weisnagel, J.S. (2012). Nutritional strategies to prevent hypoglycemia at exercise in diabetic adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 Aug;44(8):1427-32. □ DOI: [10.1249/MSS.0b013e3182500a35](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182500a35)

Donath, M.Y. & Shoelson, S.E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Rev Immunol* 11: 98-107, 2011. DOI: [10.1038/nri2925](https://doi.org/10.1038/nri2925)

Dos Santos, A.F., Bernardo, D.N.D., Oliveira, L.C.N., Fabrizzi, F., Jokura A., Mitidiero, J.M. & Rodrigues, W. (2016). Efeitos do treinamento de força em pessoas portadoras do Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista Odontológica de Araçatuba*, v.37, n.1, p. 33-40, Janeiro/Abril. <https://apcdaracatuba.com.br/revista/2016/01/trabalho4.pdf>

Fagot-Campagna A., Pettitt, D.J., Engeugau, M.M., Burrows N. R., Geiss, L.S., Valdez R., Beckles, G.L., Saaddine, J., Gregg, E. W., Williamson, D.F. & Narayan, K.M. (2000). Type 2 diabetes among North American children and adolescents. *J Pediatr*; 136:664-72. <https://doi.org/doi: 10.1067/mpd.2000.105141>

Fleck, S. & Simão, R. (2008). Benefícios do treinamento de força no sistema cardiovascular. Em: *Força-princípios metodológicos para o treinamento*. 1.ed. São Paulo:Phorte.

Frosig C, Rose AJ, Treebak JT, Kiens B, Richter EA, Wojtaszewski JF. (2007). Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160. *Diabetes*; 56(8):2093-102. DOI: [10.2337/db06-1698](https://doi.org/10.2337/db06-1698)

Funai, K. & Cartee, G.D. (2008). Inhibition of contraction stimulated AMP-activated protein kinase inhibits contraction stimulated increases in PAS-TBC1D1 and glucose transport without altering PAS-AS160 in rat skeletal muscle. *Diabetes*;58:1096-1104.DOI:[10.2337/db08-1477](https://doi.org/10.2337/db08-1477)

Glass, D.J. (2005). Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Physiol*; 37:1974-84. DOI: [10.1016/j.biocel.2005.04.018](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.04.018)

Gregg, E.W., Sattar, N. & Ali MK. (2016). The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):537-47. [https://doi.org/ 10.1016/S2213-8587\(16\)30010-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30010-9)

Gibala, M. J., MacDougall, J.D., Tarnopolsky, M.A., Stauber, W.T. & Elorriaga, A. (1995). Changes in human skeletal muscle ultrastructure and force production after acute resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*.v. 78, n. 2, p. 702-708. DOI: [10.1152/jappl.1995.78.2.702](https://doi.org/10.1152/jappl.1995.78.2.702)

Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2006). *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª ed. Rio de Janeiro, pág: 972. Elsevier Ed.

Goldstein, B.J., Muller-Wieland, D. (2008). *Diabetes tipo 2: princípios e práticas*. 2ª ed., vol 1. Algés: Euromédice.

Gomes, M.B., Mendonça, D.G.N.E., Tambascia, M.A., Fonseca, R.M., Réa, R.R., Macedo, G., FILHO, J.M., Schmid, H., Bittencourt, A.V., Cavalcanti, S., Rassi, N., Faria, M., Pedrosa, H & Dib, S.A. (2006). Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 no brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arq Bras Endocrinol Metab*;50 (1):136-144. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000100019>

Gonzalez, E. & Mcgraw, T.E. (2006). Insulin signaling diverges into akt-dependent and independent signals to regulate the recruitment docking and the fusion of GLUT4 vesicles to the plasma membrane. *Molecular Biology of the Cell*; 17:4484-4493. DOI: [10.1091/mbc.e06-07-0585](https://doi.org/10.1091/mbc.e06-07-0585)

Guimarães, G.V.; Ciolac, E.G. Síndrome metabólica: abordagem do educador. (2004). *Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular*. São Paulo. Vol. 14 Num. 04. p. 01- 21. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922004000400009>

Hamman, R., Wing, R., Edelstein, S., Lachin, J., Bray, G., Delahanty, L., Hoskin, M., Kriska, A.M., Davis, E.M., Sunyer, X.P., Regensteiner, J., Venditti, B. & Rosett, J.W. 2006. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of Diabetes. *Diabetes Care*. Sep; 29(9): 2102–2107. DOI: [10.2337/dc06-0560](https://doi.org/10.2337/dc06-0560)

Hawke, T.J.; Garry, D.J. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. (2001). *J Appl Physiol*. Dec;91(6):2414. Acessado em 03/06/2019. DOI: [10.1152/jappl.2001.91.2.534](https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.2.534)

Herder, C., Baumert, J., Thorand, B., Koenig, W., De Jager, W., Meisinger, C., Illig, T., Martin, S. & Kolb, H. (2006). Chemokines as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984–2002. *Diabetol* 49: 921-929. DOI: [10.1007/s00125-006-0190-y](https://doi.org/10.1007/s00125-006-0190-y)

Hotamisligil, G.S. & Erbay, E. (2008). Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Rev Immunol* 8: 923-934. DOI: [10.1038/nri2449](https://doi.org/10.1038/nri2449)

Ivy, J. L.; Zderic, T. W. & Fogt, D. L. (1999). Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc. Sport Sci. Rev.* n. 27, p. 1-35. PMID: **10791012**

Irigoyen, M.C., De Angelis, K., Schann, B.D., Fiorino, P. & Michelini LC. (2003). Exercício físico no diabetes melito associado à hipertensão arterial sistêmica. *Rev Bras Hipertens*. 10(2):109-117. <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/10-2/exercicio.pdf>

International Diabetes Federation, 2015. *IDF Atlas*. 7th ed. Brussels, Bélgica: Federação Internacional da Diabetes. Disponível em: <https://suckhoenoitiet.vn/download/Atla-benh-dai-thao-duong-2-1511669800.pdf>

Jessen, N., An, Ding., Lihn, A.S., Nygren, J., Hirshman, M.F., Thorell, A. & Goodyear, L.J. (2011). Exercise increases TBC1D1 phosphorylation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*;301:164-171. DOI: [10.1152/ajpendo.00042.2011](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00042.2011)

King, H. Zimmet, P., Raper, L.R., Balkau, B. (1984). Risk factors for diabetes in three pacific populations. *Am. J. Epidemiol.* n. 119, p.396 – 409. <https://doi-org.eres.qnl.qa/10.1093/oxfordjournals.aje.a113758>

Krakoff J., Lindsay R.S., Looker H.C., Nelson, R. G., Hanson, R. L. & Knowler, W. C. (2003). Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 26:76-81. DOI: [10.2337/diacare.26.1.76](https://doi.org/10.2337/diacare.26.1.76)

Katzer; J.I. (2007). Diabetes mellitus tipo II e atividade física. (2007). *Revista Digital*. Buenos Aires. Num. 113. Año 12. <https://www.efdeportes.com/efd113/diabetes-mellitus-e-atividade-fisica.htm>

Knowler, W.C., Fowler, S.E., Hamman, R.F., Christophi, C.A., Hoffman, H.J., Brenneman, A.T., Brown-Friday, J.O., Goldberg, R., Venditti, E. & Nathan, D.M. (2009). 10-year follow-up

of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Nov 14*;374(9702):1677-86. □ DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4)

Lacio, M.L., Damasceno, V.O., Vianna, J.M., Lima, J.R.P., Reis, V.M., Brito, J.P. & Fernandes Filho, J. (2010). Precisão das equações preditivas de 1-RM em praticantes não competitivos de treino de força. *Motricidade*, 6(3), 31-37. Recuperado em 06 de outubro de 2020, de http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-107X2010000300005&lng=pt&tlng=pt.

Lanza IR, Nair KS. (2009). Muscle mitochondrial changes with aging and exercise. *Am J Clin Nutr.* 89(1):467S-71S. DOI: [10.3945/ajcn.2008.26717D](https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26717D)

Laaksonen, D. E., Lindstrom, J. Lakka T. A., Eriksson J.G. Niskanen L., Wikstrom K., Aunola, S., Kiukaanniemi, S. K., Laakso, M. Valle, T.T., Parikka, P. I., Louheranta, A., Hamalainen, H., Rastas, M., Salminen, V., Cepaitis, Z., Hakumaki, M., Kaikkonen, H., ..., Uusitupa, M. (2005). Finnish diabetes prevention study. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes*, n. 54, p. 158-165. DOI: [10.2337/diabetes.54.1.158](https://doi.org/10.2337/diabetes.54.1.158)

Léger B., Cartoni R., Praz M., Lamon, S., Dériaz O., Crettenand, A. Gobelet, C. Rohmer, P., Komzemann., Luthi, F. & Russel, A.P. (2006). Akt signalling thorough GSK-3B, mTOR and FOXO 1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *J physiol*; 576(3):923-33. PMID: [PMCID: PMC1890416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1890416/)

Lin, H., V. Ren., H., Samuel, V. T., Lee, H.-Y., Lu, T., Y., Shulman, G & I, Accili, D. (2011). Diabetes in mice with selective impairment of insulin action in Glut4-expressing tissues. *Diabetes*; 60:700–709. DOI: [10.2337/db10-1056](https://doi.org/10.2337/db10-1056)

Lindstrom, J., Louheranta, A., Mannelin, M., Rastas, M., Salminen, V., Eriksson, J., Uusitupa, M. & Tuomilehto, J. (2003). The finnish diabetes prevention study (DPS). *Diabetes Care*, n. 26, p. 3230-3236. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.12.3230>

Lerman, I. (2005). Adherence to treatment: a key for avoiding long-term complications of diabetes. *Arch Med Res*;36 (3):300-6. DOI: [10.1016/j.arcmed.2004.12.001](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2004.12.001)

Li G, Zhang., P, Wang J., Gregg, EW., Yang, W., Gong, Q., Li H., Li, H., Jiang, H., Na, Yali., Shuai, Y., Zhang, B., Jingling Z., Thompson, T. J., Gerzoff, R. B., Roglic, G., Yinghua, H. & Bennett, P.H. (2008). The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow -up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60766-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60766-7)

Lindström, J., Ilanne-Parikka, P., Peltonen, M., Aunola, S., Eriksson, J.G., Hemiö, K., Hamalainen, H., Harkonen, P., Kiukaanniemi, S. K., Laakson, M., Louheranta, A., Mannelin, M., Paturi, M., Sundvall, L., Valle, T. T., Uusitupa, M. & Tuomilehto, J. (2006). Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow -up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 368(9548):1673-9. DOI: [10.1016/S0140-6736\(06\)69701-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69701-8)

MCCarthy, J.P., Pozniak, M.A., Agre, J.C. (2002). Neuromuscular adaptations to concurrent strength and endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc.*; 34(3): 511-519. □ DOI: [10.1097/00005768-200203000-00019](https://doi.org/10.1097/00005768-200203000-00019)

Masharani, U.B., Maddux, B.A., Li, X., Sakkas, G.K., Mulligan, K., Schambelan, M., Goldfine, I.D. & Youngren, J.F. (2011). Insulin resistance in non-obese subjects is associated with

activation of the JNK pathway and impaired insulin signaling in skeletal muscle. *PLoS One*; 11;6(5):e19878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019878>

MCardle, W.D; Katch, F.I.; Katch, V.L. (2003). *Fisiologia do exercício – energia, nutrição e desempenho humano*. 5ª Edição, Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan.

Michels M.J., Coral, M.H.C., Sakae, T.M., Damas, T.B. & Furlanetto, L.M. (2010). Questionário de atividades de autocuidado com o Diabetes: tradução, adaptação e avaliação das propriedades psicométricas. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.54 no.7. Outubro. São Paulo. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000700009>

Olokoba, AB., Obateru A. O & Olokoba LB. (2012) Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Medical Journals*; 27(4):269-273. <https://doi.org/doi:10.5001/omj.2012.68>.

Onkamo, P., Vaananen, S., Karvonen, M. & Tuomilehto, J. (1999). Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*; 42:1395-403. <https://doi.org/doi:10.1007/s001250051309>

Prestes, J., Foschini, D., Marcheti, P., Charro, M.A. Prescrição e periodização do treinamento de força em academias. (2010). *Editora: Manole*, p.3.

Pickup, J., Mattock, M., Chusney, G. & Burt, D. (1997). NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetol* 40: 1286-1292. DOI: [10.1007/s001250050822](https://doi.org/10.1007/s001250050822)

Pádua, M.F., Pádua, T.F., Pauli, J.R., Souza, C.T., Silva, A.S.R., Ropelle, E.C.C., Cintra, D.E., Carvalheira, J.B.C. & Ropelle, E.R. (2009). Exercício físico reduz a hiperglicemia de jejum em camundongos diabéticos através da ativação da AMPK. *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15(3):179-84. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922009000300003>

Rennie KL., MCarthy, N., Yazdgerdi S, Marmot M, Brunner E. Association of metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. (2003). *Int J Epidemiol*; 32:600-6. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg179>

Riddell, M.C., Miadovnik, L., Simms, M., Li, B & Zisser, H. (2013). Advances in exercise, physical activity, and diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*.;15(Suppl 1):S96-106. DOI: [10.1089/dia.2013.1511](https://doi.org/10.1089/dia.2013.1511)

Ribeiro, R., Coutinho, G.L., Luras, A., Barbosa, A.M., Souza, J.A.C., Diniz, D.P. & Schor, N. (2013). Efeito do exercício resistido intradialítico em pacientes renais crônicos em hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*; 35 (1):13-19. São Paulo. <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v35n1/v35n1a03.pdf>

Robertson, R.P., Harmon, J., Tran, P.O.T. & Poitout, V. (2004). β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 53: S119-S124. DOI: [10.2337/diabetes.53.2007.s119](https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s119)

Rosebloom, Al., Young RS., Winter WE. (1999). Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*; 22(2): 345-54. <https://doi.org/doi:10.2337/diacare.22.2.345>

Sakamoto K, Holman GD. (2008). Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 295: 29-37. DOI: [10.1152/ajpendo.90331.2008](https://doi.org/10.1152/ajpendo.90331.2008)

Santos, E.C.B., Zanetti, M.L., Otero, L.M. & Santos, M.A. (2005). O cuidado sob a ótica do paciente diabético e de seu principal cuidador. *Rev Latino-am Enfermagem*;13 (3):397-406. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692005000300015>.

Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. (2008). *J Physiol*; 23:160-70.

Sartorelli V., Fulco M. Molecular and cellular determinants of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. (2004). *Sci STKE*; 244:re11. DOI: [10.1152/physiol.00041.2007](https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2007)

Sartorelli, V. & Fulco, M. (2004). Molecular and cellular determinants of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. *Science's STKE*; 03 Agosto. Issue 224, ppre1. DOI: [10.1126/stke.2442004re11](https://doi.org/10.1126/stke.2442004re11)

Silva PE, Alves T, Fonseca ATS, Oliveira MAN, Machado UF, Seraphim PM. (2011). O Exercício físico melhora a sensibilidade à insulina de ratos expostos à fumaça de cigarro. *Rev Bras Med Esporte*;17(3):202-6. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922011000300011>

Silveira Netto, E. (2000). Atividade física para diabéticos. 1º ed. *Sprint. Rio de Janeiro*.

Sociedade Brasileira de Diabetes, (2019). Link: Diabetes - O que é Diabetes? Data: 01/10/2020. <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/oque-e-diabetes>.

Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Hoffmann, K., Bergmann, M.M., Ristow, M., Boeing, H. & Pfeiffer, A.F. (2003). 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* 52: 812-817. DOI: [10.2337/diabetes.52.3.812](https://doi.org/10.2337/diabetes.52.3.812)

Sociedade Brasileira de Diabetes. (2014). Diretrizes da SBD: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica Ltda, 2014. [citado 2020 novembro 02 08]. Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2014-05/diretrizes-sbd-2014.pdf>.

Sociedade Brasileira de Diabetes, 2018. Diretrizes: Epidemiologia e impacto global da Diabetes Mellitus, pág. 16. Disponível: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>

Souto, P.F.A., Salmon, A.B., Bruno, F., Jimenez, F., Martinez, H.G., Halade, G.V., Ahuja, S.S., Clark, R.A., DeFronzo, R.A., Abboud, H.E. & El, J.A. (2015). Nox2 Mediates Skeletal Muscle Insulin Resistance Induced by a High-Fat Diet. *J Biol Chem* 290: 13427-13439. DOI: [10.1074/jbc.M114.626077](https://doi.org/10.1074/jbc.M114.626077)

Taylor, R..J., Bennett, G., LeGonidec, J., Lacoste, D., Combe, M., Joffres, R., Uili, M., Charpin, P & Zimmet, Z. (1983). The prevalence of diabetes mellitus in a traditional- living polynesian population: The wallis island. Survey. *Diabetes Care*, n.6, p. 334-340. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(88\)80009-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(88)80009-3)

Torres-Leal, F.L., Capitani, M.D. & Tirapegui, J. (2009). The effect of physical exercise and caloric restriction on the components of metabolic syndrome. *Braz J Pharm Sci*; 45(3):379-99. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502009000300003>

Toigo, M. & Boutellier, (2006). V. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Physiol*; 97(6):643-63. DOI: [10.1007/s00421-006-0238-1](https://doi.org/10.1007/s00421-006-0238-1)

Vancini RL, Lira CAB. Aspectos gerais do diabetes mellitus e exercício. Centro de Estudos de Fisiologia do Exercício, São Paulo. 2004. 1-15. Disponível em: https://www.sausedireta.com.br/docsupload/1332095470diabetes_exer.pdf. Acesso em 08 de outubro de 2020.

Vind, B.F., Pehmoller, C., Trebak, J.T., Birk, J.B., Hey-Mogensen, M., Nielsen, H.B., Zierath, J.R., Wojtaszewski, J.F.P. & Hojlund, K. (2011). Impaired insulin-induced site-specific phosphorylation of TBC1 domain family, member 4 (TBC1D4) in skeletal muscle of type 2 diabetes patients is restored by endurance exercise-training. *Diabetologia*; 54(1):157-67. DOI: [10.1007/s00125-010-1924-4](https://doi.org/10.1007/s00125-010-1924-4)

Volpato, V. & Zaboti, A. (2008). O efeito agudo do exercício físico na glicemia do paciente portador de diabetes mellitus tipo. [Monografia]. Curso de Fisioterapia: Universidade do Sul de Santa Catarina UNISUL/ Tubarão. <http://fisio-tb.unisul.br/Tccs/03b/vanessa/artigovanessavolpato.pdf>

Young, R.S., Griffee, S.R., Lynes, S.E., Bracy, D.P., Ayala, J.E., McGuinness, O.P. & Wasserman, D.H. (2009). Skeletal muscle AMP-activated protein kinase is essential for the metabolic response to exercise in vivo. *Journal of Biology Chemistry*;284(36): 23925-23934. DOI: [10.1074/jbc.M109.021048](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.021048)

Yu-Ching, C., Shin-Da, L., Cha-Hua, Kuo. & Low-Tone, Ho. (2011). The Effects of Altitude Training on the AMPK-Related Glucose Transport Pathway in the Red Skeletal Muscle of Both Lean and Obese Zucker Rats. *High Alt Med Biol. Dec*; 12(4): 371–378. doi: [10.1089/ham.2010.1088](https://doi.org/10.1089/ham.2010.1088)

Zabaglia, R., Assumpção, C., Urtado, C.B. & Souza, T.M.F. (2009). O. Efeito dos exercícios resistidos em portadores de diabetes mellitus. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, São Paulo, v.3, n.18, p.547-558. <http://www.rbpfex.com.br/index.php/rbpfex/article/view/207>

Zinman, B., Ruderman, N., Campaigne B. N., Devlin J.T., Schneider S.H. (2003). American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care*, n.27, p. S58-S62. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S73>

Endereço para correspondência

Nome: Raphael Castro Guimarães

Celular: (92) 98185-1187

CEP: 69055-660

Manaus, Amazonas, Brasil.

e-mail: raphaa.guimaraes@hotmail.com