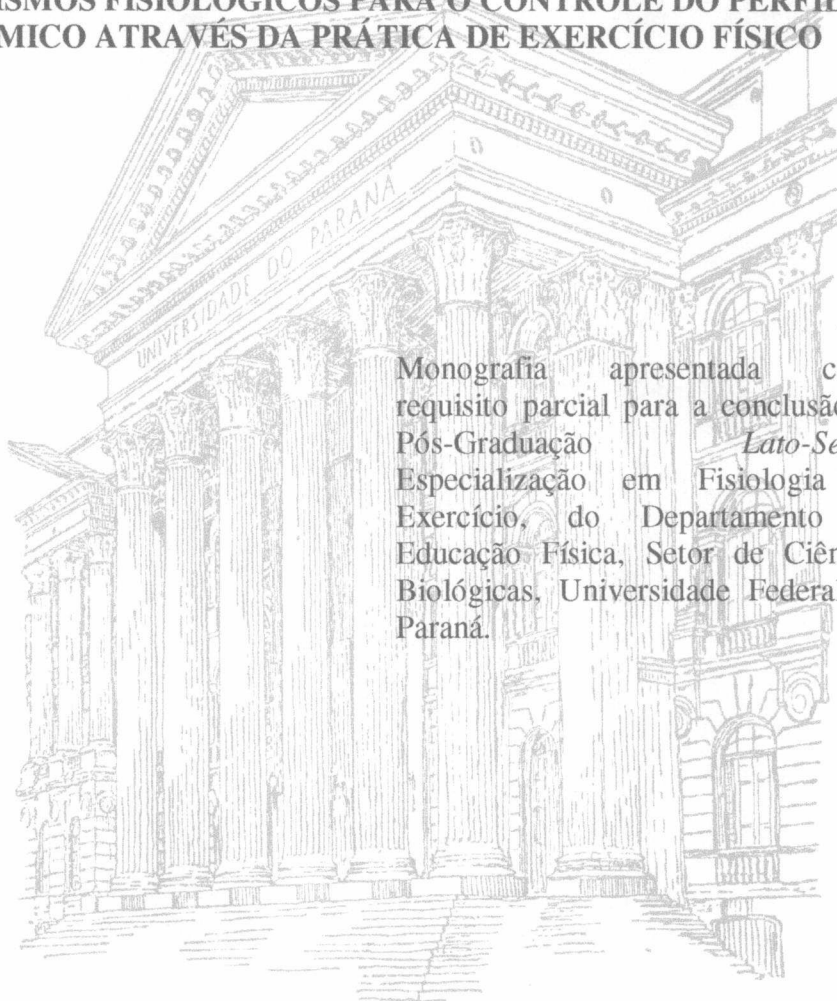


HALAN PETERSON RODRIGUES

**MECANISMOS FISIOLÓGICOS PARA O CONTROLE DO PERFIL
GLICÊMICO ATRAVÉS DA PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO**



Monografia apresentada como requisito parcial para a conclusão de Pós-Graduação *Lato-Sensu*, Especialização em Fisiologia do Exercício, do Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

**CURITIBA
2009**

HALAN PETERSON RODRIGUES

**MECANISMOS FISIOLÓGICOS PARA O CONTROLE DO PERFIL
GLICÊMICO ATRAVÉS DA PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO**

Monografia apresentada como requisito parcial para a conclusão de Pós-Graduação *Lato-Sensu*, Especialização em Fisiologia do Exercício, do Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Msc. Mariana Filippi Ricciardi

**CURITIBA
2009**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que concedeu a oportunidade e subsídios para chegar até o presente momento.

Agradeço aos meus pais Tereza Stafin Rodrigues e Campos Diogo Rodrigues e familiares que sempre acreditaram em meu potencial.

Agradeço a minha noiva Mariana Filippi Ricciardi que contribuiu com seu amor, paciência e conhecimento para a concretização de mais esta vitória.

Agradeço aos professores e aos meus colegas de turma que contribuíram com pensamentos construtivos e científicos.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram e acreditaram para que eu concluísse a Especialização em Fisiologia do Exercício.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE ORGANOGRAMA	7
RESUMO	8
1.0 INTRODUÇÃO	9
1.1 Apresentação do Problema	9
1.2 Objetivos.....	10
1.2.1 Objetivo Geral.....	10
1.2.2 Objetivo Específico	10
2.0 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Definição e Diagnóstico do Diabetes Mellitus	11
2.1.2 A importância do conhecimento da gênese da doença.....	12
2.1.3 Diabetes Mellitus Tipo 1	14
2.1.4 Diabetes Mellitus Tipo 2	16
2.2 Ilhotas de Langerhans.....	18
2.3 Desnutrição	19
2.4 Processos Metabólicos / Transportadores	20
2.5 O papel da Glândula Pineal sobre o perfil glicêmico.....	24
2.6 Sinalização Insulínica.....	25
2.7 Exercício Físico e Resposta Glicêmica	27
3.0 CONCLUSÕES	29
REFERÊNCIAS	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diagnostico do Diabetes Mellitus e alterações da tolerância à glicose de acordo com valores de glicose plasmática (mg/dl).....	12
Tabela 2 Classificação etiológica do Diabetes Mellitus.	14

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Captação de glicose ativada pela contração muscular.	23
Figura 2. Vias de Sinalização insulínica.	26

LISTA DE ORGANOGRAMA

Organograma 1. Efeitos da diminuição da força e da massa muscular.....	18
--	----

RESUMO

Os exercícios físicos são responsáveis por mudanças fisiológicas no organismo, dentre elas as alterações no perfil glicêmico. O presente estudo tem objetivo de revisar na literatura a contribuição do exercício físico nas alterações do perfil glicêmico, através dos distintos mecanismos de regulação glicêmica e a sua atuação para a prevenção, controle e tratamento do quadro patológico de Diabetes. De acordo com o Comitê de Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus (2003), essa é uma doença metabólica caracterizada por um quadro de hiperglicemia, resultante da combinação ou ação única de defeitos na secreção insulínica ou ação da mesma. Estudos buscam verificar a contribuição dos transportadores intra-celulares de membrana específicos (GLUT), mas até o presente momento evidencia-se que a expressão do GLUT-4 é mais responsiva as alterações glicêmicas induzidas pela presença de insulina ou a prática de exercícios físicos, e verificou-se que a ação desses dois últimos são aditivos para a homeostase glicêmica. Dados do Colégio Americano de Medicina Esportiva (2002) indicam a prática exercícios aeróbios, exercícios de força e exercícios de flexibilidade, sendo que os exercícios aeróbios devem ser realizados 3 a 5 vezes por semana com duração entre 20 e 60 minutos a 40 e 85% do VO_2 máximo ou a 55 a 90% da frequência cardíaca máxima. A atual proposta é que distintos mecanismos atuam e interagem para a homeostase do perfil glicêmico e, a falta de equilíbrio entre estes mecanismos pode gerar o desenvolvimento de Diabetes.

Palavras-Chave: Mecanismos Fisiológicos; Perfil Glicêmico; Exercício Físico.

1.0 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do Problema

A Educação Física é uma ciência que possui múltiplas vertentes para o desenvolvimento científico e social. Através dos exercícios físicos busca-se a aquisição ou a manutenção das condições adequadas da saúde física e psíquica das pessoas. Dada a sua responsabilidade para a contribuição do progresso científico e social, o seu profissional, educador físico, tem por objetivo planejar adequadamente a sua principal e eficiente ferramenta de trabalho, os exercícios físicos. Eles são vastamente encontrados na literatura científica como métodos de controle, profiláticos e integrantes ao controle de diversas patologias. Mas para que seja utilizado de maneira eficiente é preciso que ele possua características específicas a premissa de seu objetivo, tornando-se necessário dosá-lo e respeitando-se as variáveis de sua modulação.

Durante a realização dos exercícios físicos, muitas mudanças fisiológicas podem ser observadas no organismo, dentre elas, as alterações no perfil glicêmico vem sendo estudada. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 1994) indica o exercício físico como um dos coadjuvantes para o tratamento interventivo ou profilático para a Diabetes Mellitus, já que a mesma atinge milhões de pessoas ao redor do mundo. Estudos publicados por Wild *et al* (2004) estipulam que até o ano de 2030, 366 milhões de pessoas apresentarão sinais indicativos de diabetes, sendo muitas às possibilidades para seu desenvolvimento, podendo a sua causa estar atrelada à genética, a nutrição inadequada e ao sedentarismo.

A Diabetes Mellitus é caracterizada por ser uma doença "silenciosa", não gerando um quadro evidente da sintomatologia de hiperglicemia, impedindo que grande parte dos doentes possua próprio-percepção do avançado estado glicêmico, agravando as condições fisiológicas do perfeito funcionamento metabólico. A concentração glicêmica elevada por um longo período é um contribuinte ao desenvolvimento de inúmeras complicações micro e macro vasculares.

O presente estudo tem objetivo de revisar na literatura a contribuição do exercício físico nas alterações do perfil glicêmico e a sua atuação para a prevenção, controle e tratamento do quadro patológico de diabetes. Com a pesquisa bibliográfica, busca-se esclarecer os mecanismos para regulação glicêmica, os complexos enzimáticos envolvidos e as possíveis deficiências de componentes fundamentais ao processo de

redução da hiperglicemia, assim como os processos que regem os diversos sistemas de homeostase glicêmica no organismo.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Verificar a contribuição dos diversos mecanismos de transportadores glicêmicos, complexos enzimáticos e componentes fundamentais para o perfeito estado de concentração glicêmica.

1.2.2 Objetivo Específico

Estabelecer uma relação do exercício físico para profilaxia, controle e tratamento coadjuvante do Diabetes Mellitus, assim como as demais alterações positivas que o exercício físico pode exercer nas patologias atreladas ao quadro do paciente diabético.

2.0 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição e Diagnóstico do Diabetes Mellitus

Devido às grandes mudanças comportamentais, ao estilo de vida, aos aspectos nutricionais, a inatividade física, ocorridas em um curto espaço de tempo, Silva & Lima (2002) relatam que essas mudanças induzem as alterações fisiológicas, dando origem a diversas patologias, dentre elas o Diabetes.

Segundo George *et al.* (2005) a enfermidade Diabetes Mellitus (DM) é considerada problema de saúde pública em ascensão, oneroso do ponto de vista social e econômico e, com potencial prevenção reconhecida.

Maia e Araújo (2002) citam que esta é uma doença crônica, de gravidade, e que apresenta evolução lenta e progressiva, acometendo milhares de pessoas em todo mundo, que necessitam de uma adequada orientação e tratamento intensivo.

O primeiro aspecto no que concerne o estudo trata-se da importância para definição de Diabetes Mellitus e a necessidade de diferenciação do diagnóstico, a qual classifica o indivíduo como já sendo diabético e a aquele que apresenta sensibilidade insulínica diminuída. Ou seja, o fator responsável pelo desenvolvimento da doença está ligada a deficiência da produção do hormônio insulínico, a diminuição a sua sensibilidade ou a existência de outros fatores que expliquem o desenvolvimento da doença. Através dessas diferenciações, o profissional da saúde, dentro de suas atribuições, conduzirá de maneira mais condizente o controle ou profilaxia da doença.

De acordo com o Comitê de Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus (2003), o Diabetes Mellitus é uma doença metabólica caracterizada por um quadro de hiperglicemia, resultante da combinação ou ação única de defeitos na secreção insulínica ou ação da mesma. A hiperglicemia crônica está associada a danos em longo prazo, como: disfunções e falhas em vários órgãos, principalmente rins, nervos, olhos, coração e vasos sanguíneos.

Segundo Gross *et al.* (2002), o diagnóstico do diabetes baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral. O diagnóstico através da glicose hemoglobina não apresenta acurácia adequada, desta forma, não deve ser utilizada para o diagnóstico de diabetes. Os critérios de diagnósticos baseiam-se na glicose plasmática de jejum (8 horas), nos pontos de jejum e de 2h após sobrecarga oral de 75g de glicose (teste oral de tolerância à glicose – TOTG) e na medida da glicose plasmática casual. O quadro

patológico inclui as diversas categorias para diagnóstico nos adultos e para o Diabetes Gestacional. Para que o diagnóstico seja estabelecido em adultos fora da gravidez, os valores devem ser confirmados em um dia subsequente, por qualquer um dos critérios descritos. A confirmação não é necessária em um paciente com sintomas típicos de descompensação e com medida de níveis de glicose plasmática ≥ 200 mg/dl. Para o diagnóstico do diabetes em crianças que não apresentam um quadro característico de descompensação metabólica com poliúria, polidipsia e emagrecimento ou de cetoacidose diabética, são adotados os mesmos critérios diagnósticos empregados para os adultos. Quando houver a indicação de um TOTG, utiliza-se 1,75g/kg de glicose (máximo 75g).

Segue abaixo a tabela 1 apresentada por Gross *et al.* (2003) para o diagnóstico de DM.

Tabela 1. Diagnóstico do Diabetes Mellitus e alterações da tolerância à glicose de acordo com valores de glicose plasmática (mg/dl).

CATEGORIA	Jejum	TOTG 75g – 2h	Casual
Normal	<110	<140	
Glicose plasmática de jejum alterada	≥ 110 e <126		
Tolerância à glicose diminuída	<126	≥ 140 e <200	
Diabetes Mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas
Diabetes Gestacional	≥ 110	≥ 140	

Fonte: GROSS J. L., SILVEIRO S. P., CAMARGO J. L., REICHELTA A. J., AZEVEDO M. J. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**; v.46, n.1, p.16-26, 2002.

2.1.2 A importância do conhecimento da gênese da doença

Dados relatados por Dib *et al.* (2008) informam que desde a primeira descrição do Diabetes, no papiro de Eber (Egito, 1552 a.C.), como “poliúria indolor e emagrecimento”, e a última publicação da Associação Americana de Diabetes (ADA) sobre a classificação de diabetes, são aproximadamente 57 etiologias diferentes para essa doença.

Como a doença é oriunda de diferentes etiologias, ela pode ser resultante de alterações metabólicas e fisiológicas ligadas à genética ou inerente a adaptações ao estilo de vida. Por poderem co-existir fatores que norteiam a doença, faz-se a necessidade de classificá-la de acordo com sua origem e suas manifestações.

De acordo com Dib (2006), indivíduos com função de célula beta normal podem modular a secreção de insulina para acomodar os diferentes graus de sensibilidade à insulina e, deste modo, manter a glicemia dentro dos parâmetros normais.

Mas, por vários motivos, indivíduos diabéticos não respondem de maneira eficiente às alterações fisiológicas que poderiam compensar este estado de hiperglicemia.

A parcela de contribuição genética é relatada por Reis e Velho (2002) como um efeito quase que exclusivo, com pouca interferência dos fatores ambientais (formas monogênicas). É até o presente momento, conhece-se alguns genes causadores das formas monogênicas de Diabetes Mellitus tipo 2. No entanto, na grande maioria dos casos desta forma de diabetes, a hiperglicemia é resultante a defeitos de um grande grupo de genes (formas poligênicas), sem que conheçamos ainda quantos e quais os genes envolvidos.

No entanto, Dib (2008) relata que enquanto não estiverem disponíveis meios mais práticos e abrangentes para a classificação dos tipos de diabetes, é importante para o profissional de saúde tratar individualmente o seu paciente com base no seu quadro clínico, fenótipo e características bioquímicas.

Segue a tabela 2, apresentada por Gross *et al.* (2002) para o diagnóstico de DM.

Tabela 2 Classificação etiológica do Diabetes Mellitus.

I. Diabetes tipo I

- destruição das células beta, usualmente levando à deficiência completa de insulina

A. auto-imune

B. idiopático

II. Diabetes tipo II

- graus variados de diminuição de secreção e resistência à insulina

III. Outros tipos específicos

A. Defeitos genéticos da função da célula β

B. Defeitos genéticos da ação da insulina

C. Doenças do pâncreas exócrino

D. Endocrinopatias

E. Indução por drogas ou produtos químicos

F. Infecções

G. Formas incomuns de diabetes imuno-mediado

IV. Diabetes Gestacional

Fonte: GROSS J. L., SILVEIRO S. P., CAMARGO J. L., REICHELTA A. J., AZEVEDO M. J. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**; v.46, n°1, p.16-26, 2002.

2.1.3 Diabetes Mellitus Tipo 1

Segundo Dib (2008) o Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) inclui todas as formas de diabetes em que ocorre primariamente a destruição das células-beta pancreáticas produtoras de insulina, mediados pelos linfócitos T, e que através dos avanços científicos nas áreas da genética, biologia molecular e celular, imunologia e bioquímica, têm-se mostrado que essa doença pertence a um grupo de etiologia heterogênea.

À medida que os estudos do genoma humano evoluem, as respostas das contribuições poligênicas para o desenvolvimento patológico de Diabetes Mellitus Tipo 1 auto-imune (DM1A) são decifrados, Dib *et al.* (2008) afirma haver fortíssimas associações tanto com a suscetibilidade quanto com a pretensão para a doença (esses genes são responsáveis por aproximadamente 45% de sua suscetibilidade genética) com determinadas moléculas do HLA DR e DQ, e através de outros genes, tais como: CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), IFIH1 (*interferon induced with helicase C domain 1*), ITPR3 (*inositol 1,4,5-triphosphate receptor 3*), receptor da IL-2 e PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 22*). Mas, devemos lembrar da existência de casos de Diabetes Mellitus (DM1A) considerados monogênicos, como os apresentados nas síndromes IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) e SPAI-I (*autoimmune polyendocrine syndrome type 1*) relacionadas às mutações nos genes FoxP3 (*forkhead box P3*) e AIRE (*autoimmune regulator*).

Nessa forma auto-imune, Gross *et al.* (2002) relata haver um processo de insulite, estando presentes auto-anticorpos circulantes (anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico, anti-ilhotas e anti-insulina). De maneira geral, a instalação do quadro de Diabetes tipo I auto-imune é relativamente abrupta e em muitas vezes o indivíduo pode identificar a data de início dos sintomas.

Em relação aos processos não-auto-ímmunes, característicos pela destruição das células-beta, com exceção dos agentes infecciosos, metabólicos, álcool e metais pesados, Dib (2008) salienta a importância em avaliar o grupo racial, as alterações em mecanismos importantes para a secreção de insulina e sobrevivência das células-beta, o comprometimento da parte exócrina pancreática, a ausência dos marcadores imunológicos da doença, o modo de início do DM e o fenótipo do indivíduo. É através do conhecimento desta heterogeneidade, poderá fazer diferença nas decisões de como, quando e quem deveria participar dos estudos de prevenção de modo mais freqüente do DM1, isto é, a auto-imune, e na abordagem das formas atípicas ou híbridas da doença.

Quanto a ações de intervenções ao desenvolvimento do quadro patológico, Angelis *et al.* (2006) descreve que a prescrição científica e segura de atividade física para pacientes com DM I tem sido enfocada em revisões recentes, e Goodyear (1998) informa que a atividade física tem a propriedade de aumentar a captação de glicose pelas células musculares e induzir o aumento na sensibilidade à insulina.

Em estudos longitudinais realizados por Landt *et al.* (1985) em Khawali *et al.* (2003), o treinamento físico não demonstrou melhorar significativamente a homeostase glicêmica em pacientes com DM I, a despeito do aumento na sensibilidade à insulina induzido pelo exercício. Este achado tem sido atribuído a um descontrole nutricional, também a um aumento na ingestão calórica ou à redução inapropriada nas doses de insulina durante o período de treinamento para evitar a hipoglicemia.

Estes achados reforçam as idéias de que os diversos tratamentos (terapia cruzada) devem ser associados a fim de obter-se um resultado positivo.

Outros estudos realizados por Cargar (1991) em Khawali *et al.* (2003), envolvendo modificações no estilo de vida durante poucas semanas, indicam que foram efetivos em melhorar o controle glicêmico e modificar favoravelmente vários fatores de risco cardiovascular no DM I.

Khawali *et al.* (2003) concluí em seu estudo que pacientes com DM I e que possuem problemas quanto ao seu perfil lipídico, ao aderirem a um programa regular de atividade física otimizaram seus resultados.

Angelis *et al.* (2006) ressalta que não existem dados na literatura com relação aos benefícios metabólicos, cardiovasculares e autonômicos, dos exercícios resistidos na promoção da saúde em pacientes com DM I.

Em um estudo realizado Lehmann *et al.* (1997) em Angelis *et al.* (2006), pacientes com DM I, com pressão arterial limítrofe, submetidos a um programa de exercícios aeróbios por 3 meses, apresentaram aumento do VO₂ máximo, redução da pressão arterial e da frequência cardíaca, com melhora do perfil lipídico.

Segundo dados do Colégio Americano de Medicina Esportiva (2002) em Angelis *et al.* (2006), dentre os diversos exercícios para os indivíduos diabéticos, devem ser realizados três tipos de exercícios: exercícios aeróbios, exercícios de força e exercícios de flexibilidade. Os exercícios aeróbios devem ser realizados 3 a 5 vezes por semana com duração entre 20 e 60 minutos a 40 e 85% do VO₂ máximo ou a 55 a 90% da frequência cardíaca máxima.

2.1.4 Diabetes Mellitus Tipo 2

Segundo Reis *et al.* (2002), a constatação de que o DM II é geneticamente heterogêneo implica que haja diversos defeitos primários que predisponham a susceptibilidade para a doença. E fatores ambientais, o sedentarismo e a alimentação desbalanceada, associados à obesidade, são indispensáveis para o desenvolvimento desta forma mais comum de Diabetes.

Para Ferrannini (1998) a Diabetes Mellitus tipo II (DM II) deve-se a diversos fatores fisiológicos que estão intimamente interligados a resistência insulínica e também à baixa secreção insulínica.

Schaan *et al.* (2004) confirma que esta enfermidade associa-se a vários fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial sistêmica, obesidade, resistência à insulina, microalbuminúria e anormalidades nos lipídios e lipoproteínas plasmáticas, caracteristicamente elevação de triglicerídeos e redução de colesterol contido na lipoproteína de alta densidade (HDL-C).

Segundo Knowler *et al.* (2002) em Ropelle *et al.* (2005) estudos comprovaram a redução de 58% as chances de desenvolver Diabetes em pacientes predispostos a doenças, sendo submetidos à redução do peso corporal e aumento da atividade física.

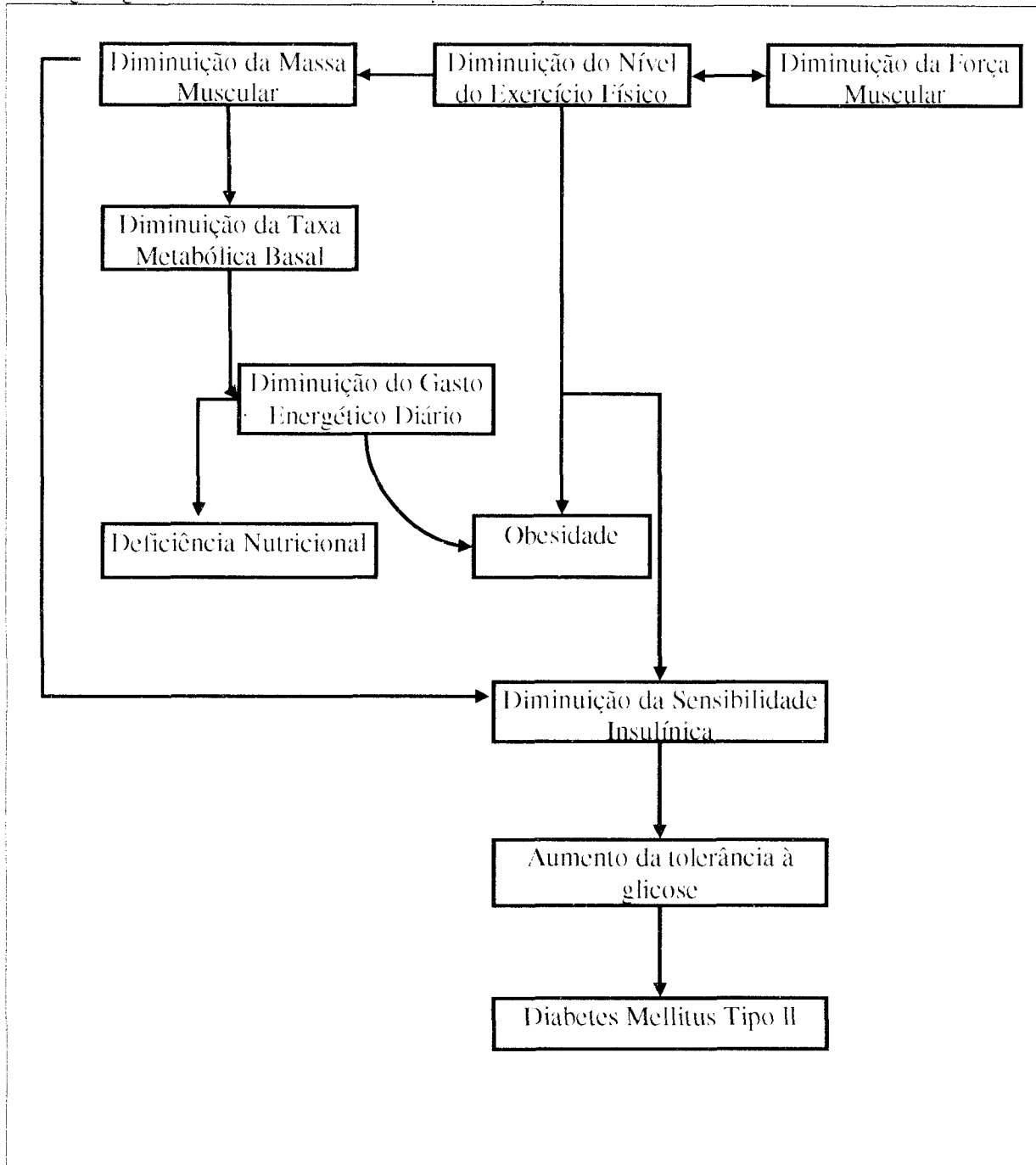
Sartorelli *et al.* (2006) analisou diversos ensaios clínicos randomizados, conduzidos em indivíduos portadores de fatores de risco. Estes resultados fornecem

evidências sobre a eficácia da intervenção no estilo de vida – com ênfase em uma nutrição saudável e prática de exercícios físicos – na redução do risco para o DM II, sendo tais medidas significativamente mais eficazes que a intervenção medicamentosa.

Silva *et al.* (2002) realizou estudo em indivíduos DM II, como tratamento um programa de exercício físico, com atividades aeróbias e de resistência muscular localizada, 4 vezes por semana, com sessões de 60 minutos, os resultados são os seguintes: melhora na glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada medida pré-teste e pós-teste; diminuição de triglicerídeos e aumento de HDL-C; diminuição da frequência cardíaca de repouso, melhora na eficiência cardíaca e auxiliar na diminuição do Índice de Massa Corporal.

O organograma 2 demonstra algumas possíveis alterações citadas por Ciolac e Guimarães (2004) sobre o quadro de Diabetes Mellitus tipo II.

Organograma 1. Efeitos da diminuição da força e da massa muscular.



Fonte: CIOLAC E. G., GUIMARÃES G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**; v.10, nº 4, Jul/Ago, 2004.

2.2 Ilhotas de Langerhans

O pâncreas é tanto uma glândula exócrina quanto endócrina. Suas funções exócrinas incluem a liberação de enzimas digestivas e bicarbonato. A sua função

endócrina incluem a liberação de hormônios somatostatina, glucagon e insulina através das células de Langerhans.

Segundo Junqueira e Carneiro (1999), as ilhotas de Langerhans distinguem-se em quatro tipos celulares, dentre os mais conhecidos são o tipo α e β . A ilhota possui um sensível e aperfeiçoado mecanismo de regulação glicêmica, ocorrendo secreção de insulina através das células β fazendo baixar a glicemia. De modo antagônico a insulina, as células α secretam o hormônio glucagon que possui a função de aumentar a concentração de glicemia circulante.

Conforme citado por Powers e Howley (2000) a falta de insulina provoca um acúmulo de glicose no plasma, uma vez que os tecidos não conseguem captá-la. A concentração plasmática de glicose pode se tornar tão elevada a ponto de os mecanismos renais de reabsorção serem superados e a glicose ser perdida através da urina, levando consigo grandes quantidades de água, gerando a condição de Diabetes Mellitus.

2.3 Desnutrição

Em muitos países, a prevalência do Diabetes Mellitus tem se elevado vertiginosamente, com tendência de aumento na frequência em todas as faixas etárias, especialmente nas mais jovens, cujo impacto negativo sobre a qualidade de vida e a carga da doença aos sistemas de saúde é imensurável. Nos países em desenvolvimento há correlações entre Diabetes Mellitus e desnutrição, mas não está claro uma ligação casual entre as duas condições permanentes.

Segundo Almeida (2004), recentes dados indicam que crianças nascidas em áreas onde o baixo peso é prevalente, apresentam níveis elevados de colesterol e glicose séricos, associados a baixos teores circulantes de insulina e hipertensão. Essas alterações metabólicas e cardiovasculares que levam a doenças crônicas como diabetes e hipertensão são iniciadas "in útero". Eventos biológicos na mãe, como desnutrição transmitiriam sinais para o meio intra-uterino, que afetariam a programação do crescimento e a diferenciação celular alterando o funcionamento de sistemas enzimáticos.

O crescimento e a função dos sítios de ação da insulina (músculo, tecido adiposo e fígado) também são alterados pela desnutrição intra-uterina e pós-natal. A restrição protéica modifica permanentemente a atividade das enzimas hepáticas fosfoenolpiruvato carboxiquinase e glicocinases, envolvidas no metabolismo da glicose. Essa

modificação que consiste na redução da atividade da glicoquinase e no aumento da atividade da fosfoenolpiruvato carboxiquinase, indica aumento da síntese e comprometimento da utilização da glicose (LATORRACA *et al.*, 1998; SOLIMAN *et al.*, 2000).

2.4 Processos Metabólicos / Transportadores

Transportar glicose é um processo fundamental para o contínuo metabolismo energético celular, e a sua rota glicolítica é empregada pelos tecidos para clivagem da glicose e fornecimento de energia na forma de ATP.

Segundo Brown (2000), a glicose não pode difundir-se através dos poros da membrana, visto que seu peso molecular de 180 é muito superior ao 100 máximo de partícula permeável. Existem dois mecanismos transportadores de glicose através da membrana celular: transporte facilitado, mediado por transportadores de membrana específicos (GLUT) e o co-transporte com o íon Sódio (SGLT).

De acordo com Souza Júnior *et al.* (2007), após a glicose ligar-se as suas respectivas proteínas transportadoras, seu transporte ocorrerá mediante mudanças conformacionais entre o estado aberto e fechado das comportas externas e internas da membrana.

Para Silva (2005) os transportadores de glicose mostram homologia significativa em sua seqüência primária, mas apresentam um padrão de expressão com especificidade tecidual. O peso molecular das moléculas carreadoras é de aproximadamente 45.000, podem transportar outros monossacarídeos, com estruturas semelhantes a da glicose, incluindo, especialmente a galactose.

Conforme citado por Silva (2005) os transportadores de glicose GLUT 1 estão amplamente difundidos por todo o corpo, sendo responsáveis pelo nível basal de glicose celular. A expressão de GLUT1 relaciona-se com o crescimento do cérebro, sendo este transportador mais abundante na infância e fase de desenvolvimento, tendo diminuída sua expressão nos tecidos adultos. Possuem alta capacidade de transporte e alta afinidade pela molécula de glicose, mantendo rapidamente o nível de glicose dentro da célula. Não tem atividade alterada pela presença da insulina. O GLUT1 é expresso nas células endoteliais, sendo responsável pelo transporte de glicose através da barreira hemato-encefálica. Em situações freqüentes de hipoglicemia há um aumento na expressão de GLUT1 para maior captação de glicose. Segundo Souza Júnior *et al.* (2007) a proteína GLUT-1 muscular não é translocada a membrana plasmática em

resposta a insulina ou à contração muscular. Isso contrasta com o tecido adiposo em que a insulina aumenta a quantidade de GLUT-1 na membrana plasmática em até 5 vezes.

Souza Júnior *et al.* (2007) cita que as proteínas GLUT-2 e GLUT-3 são expressas principalmente no tecido hepático, células β e cérebro, sendo que esses transportadores estão bem ajustados as suas funções por possuírem alto e baixo Km, respectivamente. A cinética alta (Km) do GLUT-2 propicia o transporte de glicose para o fígado e células β pancreáticas quase linearmente, com o aumento da glicose sanguínea, de forma que seu transportador não é limitado pelo aumento plasmático de glicose. Por outro lado, a baixa cinética (Km) de GLUT-3 garante um fluxo constante de tecido para o tecido cerebral, mesmo na ocorrência de flutuações na concentração plasmática de glicose.

De acordo com Kakuda (1994) a expressão de GLUT2 é estimulada pela hiperglicemia, dietas ricas em carboidratos e suprimida pela hiperinsulinemia. Defeitos no GLUT2 resulta na Síndrome Fanconi-Bickel doença caracterizada por: raquitismo, acúmulo glicogênio hepático, glicosúria, perda de aminoácidos e acidose renal, síndrome descrita em humanos.

Segundo Kakuda (1994) o transportador GLUT3 proporciona o transporte da glicose do astrócito ao neurônio, e sua expressão está associada à maturação funcional, ou seja, quanto mais maduro e evoluído maior a expressão deste transportador, sendo menos presente no período fetal.

Souza Júnior *et al.* (2007) informa que a proteína transportadora GLUT-4 é expressa quase que exclusivamente no músculo esquelético, cardíaco e tecidos adiposos, branco e marrom, sendo denominado transportador de glicose dependente de insulina.

O GLUT4 é o maior transportador de glicose expresso no músculo esquelético, e a sua translocação do meio intracelular até a membrana plasmática e túbulos T constituem-se no principal mecanismo no qual insulina e exercício efetuam o transporte de glicose no músculo esquelético (HAYASHI *et al.*, 1997; GOODYEAR; KAHN, 1998).

Portanto, músculos constituídos principalmente por fibras tipo I, que possuem alto conteúdo de GLUT-4, aumentam seu transporte de glicose em resposta à insulina mais que músculos constituídos por fibras glicolíticas, que possuem pouco GLUT-4 (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2007).

Segundo Souza Júnior *et al.* (2007) a contração muscular também pode aumentar o transporte de glicose independente da presença de insulina, e seu efeito máximo relaciona-se com a presença de GLUT-4.

Este mecanismo de ação do transportador GLUT 4 através da contração muscular é explicado por Hardie *et al.* (2003) como um aumento na taxa de transcrição e translocação do GLUT4, sendo este processo mediado pelo AMP, formado em grande quantidade durante o esforço da musculatura. Este processo é oriundo do decréscimo energético celular, no qual a relação AMP:ATP é aumentada, causando mudança conformacional da molécula, deixando-a suscetível a fosforilação e ativação pela AMPK quinase (AMPKK). A AMPK fosforilada ativa vias que geram o aumento de ATP, tais como a oxidação de ácidos graxos ao mesmo tempo em que desativa as vias anabólicas que consomem o ATP, como a síntese de ácidos graxos.

Esse aumento da atividade da AMPK em resposta a uma necessidade de gerar ATP, durante o exercício, promove a translocação das vesículas contendo GLUT-4, facilitando assim o transporte de glicose para o músculo de maneira semelhante à da insulina, no entanto a ação ocorre por cascatas de sinalização diferentes e independentes (MCGEE *et al.*, 2003). Nessa situação, a redução da malonil-CoA permite o aumento da ação da carnitina acil transferase I que aumenta a eficiência do transporte de ácidos graxos para as mitocôndrias e conseqüente oxidação (SIMONEAU *et al.*, 1999).

O treinamento promove aumento na concentração muscular de GLUT-4, e a melhor correlação entre transporte de glicose e a presença de GLUT-4 é obtida quando se associa a estimulação por insulina a contração muscular. (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2007).

Como são vários fatores envolvidos, não unicamente a presença ou não do receptor ou transportador, não há uma correlação simples entre resistência a insulina e os GLUT4, qualquer defeito na rota de translocação das vesículas determina a resistência ao estímulo da insulina, tornando assim o indivíduo um diabético tipo II. O mecanismo de fusão vesicular está envolvido na resistência a insulina.

Segue a figura 1 demonstrando como ocorre a estimulação de captação de glicose através da contração muscular:

Figura 1. Captação de glicose ativada pela contração muscular.

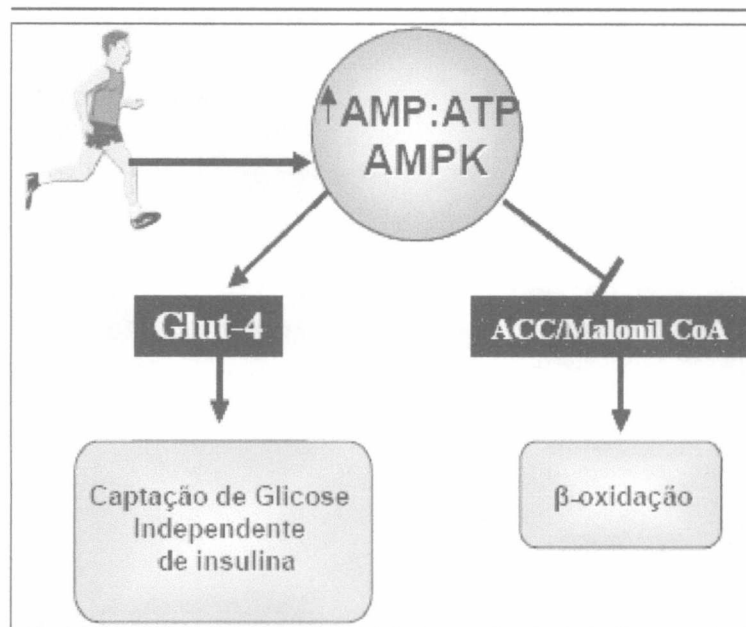


Figura 1. Modelo esquemático de captação de glicose induzida pelo exercício físico.

Fonte: ROPELLE E. R.; PAULI J. R., CARVALHEIRA J. B. C. Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica. *Motriz*, Rio Claro, v.11 n.1 p.49-55, jan./abr. 2005.

Quanto às funções do GLUT-5, Silva (2005) cita que este transportador já havia sido descrito há algum tempo, sendo uma proteína transportadora de frutose, com pequena ou nenhuma afinidade pela glicose, sendo expresso principalmente no intestino delgado. Dois genes codificantes, denominados por alguns autores como pseudogenes não funcionais são responsáveis pela expressão dos GLUT6, possivelmente encontrados nos leucócitos.

Relativo ao transportador GLUT-7, SOUZA JÚNIOR *et al.* (2007) relata que sua expressão acontece no fígado. A reação é descrita da seguinte maneira: quando a glicose é formada pela gliconeogênese ou glicogenólise, o passo final é a remoção do grupo fosfato da glicose 6 fosfato, a glicose 6 fosfatase é responsável por isso, e a glicose liberada fica confinada no retículo endoplasmático. Para ser liberada do fígado, a glicose deve ser transportada para fora desse compartimento celular, o que é executado pelo GLUT-7.

Segundo Silva (2005) as mais novas proteínas descritas são os GLUT-9 presentes no fígado e rins, o GLUT-11 presente no coração e músculo esquelético, GLUT-8 expresso nos blastócitos, e o GLUT-10 no fígado e pâncreas, porém suas reais funções e as suas relevâncias somente serão esclarecidas através de maiores pesquisas.

Segundo Macheda (2005) recentemente foi descoberto o GLUT-12, sendo expresso em células prostáticas e mamárias neoplásicas, e em adultos na musculatura cardíaca, esquelética e tecido adiposo normal. Tumores de ovário, com maior produção de estradiol, podem estimular a expressão de GLUT no tecido neoplásico e piorar o prognóstico. A hipóxia tecidual estimula a expressão dos GLUT nos tumores, o que aumenta o aporte de glicose e debilita mais o quadro geral do paciente.

2.5 O papel da Glândula Pineal sobre o perfil glicêmico

O metabolismo de carboidratos através da secreção de Melatonina pela da glândula pineal vem sendo investigado, apresentando resultados contraditórios sobre seus verdadeiros mecanismos de atuação (SERAPHIM *et al.*, 2000).

Relacionado às funções fisiológicas da glândula pineal, Bartness (1989) relata: sinalizar para o meio interno, pela presença ou ausência de melatonina nos líquidos corporais, se é dia ou noite no meio exterior e sinalizar, pelo perfil diário do hormônio, qual a estação do ano. Deste modo, a pineal confere ritmos circadianos a uma série de funções neuroendócrinas que modula, determinando, por exemplo, o ciclo sono-vigília, a atividade reprodutora e a atividade metabólica de várias espécies.

A glândula pineal interfere na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, um importante modulador do metabolismo de carboidratos. Scalera (1990) demonstra que ratos pinealectomizados apresentam um aumento na corticosterona plasmática ao longo do dia, o que pode estar envolvido na alteração da sensibilidade tecidual à insulina e, conseqüentemente, no metabolismo de carboidratos.

Em estudo realizado com ratos, Milcu (1971) demonstra que a pinealectomia induz diminuição na glicogenogênese hepática e muscular, assim como aumento na concentração de piruvato plasmático. Adicionalmente, foi relatado que a infusão de extrato de pineal promove redução glicêmica, que envolve aumento na tolerância à glicose e na glicogenogênese hepática e muscular, em resposta a uma sobrecarga glicídica.

Pauly (1967) também demonstra que vários parâmetros metabólicos, entre os quais os níveis plasmáticos de glicose, apresentam ritmo diurno independente do comportamento alimentar, sugerindo que fatores endógenos, adicionalmente aos fatores ambientais (alimentação e ciclo claro-escuro) modulam as flutuações rítmicas observadas no metabolismo dos carboidratos ao longo do dia.

Para Oxenkrug (1984), a secreção de insulina, estreitamente relacionada ao metabolismo de carboidratos, também apresenta um ritmo que varia de acordo com o período do dia, o que indica que esta função possa estar atrelada à fisiologia da glândula pineal.

2.6 Sinalização Insulínica

Os tecidos em que a captação da glicose é estimulada pela insulina são os músculos, esquelético e cardíaco, e os tecidos adiposos, branco e marrom, que são chamados de tecidos insulino-sensíveis. Nestes territórios a insulina estimula a captação da glicose para estoque de sua energia, seja na forma de glicogênio seja na forma de triacilglicerol, conforme as características de cada um, ou, ainda, para geração de calor, como ocorre na termogênese do tecido adiposo marrom (SERAPHIM, 2000).

De acordo com Holloszy (2005) o aumento na sensibilidade á insulina de músculos em humanos fisicamente treinados desaparece rapidamente (48 a 72 horas) uma vez cessado o exercício, sugerindo que em grande parte os efeitos estão relacionados à última sessão de atividade física.

Carneiro (1994) informa que a insulina exerce seu efeito através da ligação a um receptor específico na membrana plasmática. O receptor de insulina é uma glicoproteína heterotetramérica, constituída por duas sub-unidades α , totalmente extracelular e contém o sítio de ligação de insulina e duas subunidades β , sendo uma proteína transmembrânica e responsável pelo início da transdução do sinal insulínico. Segundo Massague (1982) a sub-unidade β do receptor de insulina é uma proteína-cinase, estimulada pela insulina e capaz de se autofosforilar e de fosforilar outros substratos em aminoácidos tirosina.

Segundo White (1998) até o momento, já foram identificados dez substratos do receptor de insulina, sendo quatro desses pertencem à família dos substratos do receptor de insulina, as proteínas IRS. Outros substratos incluem Shc, Gab-1, p60dok, Cbl, JAK2 e APS (3-5). A fosforilação em tirosina das proteínas IRS cria sítios de reconhecimento para moléculas contendo domínios com homologia a Src 2 (SH2). Dentre estas se destaca a fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase). De acordo com Araki (1994) as funções fisiológicas do IRS-1/2 foram recentemente estabelecidas através da produção de camundongos sem os genes que codificam o IRS-1 e IRS-2 (camundongos *knockout* para IRS-1 e IRS-2). O camundongo que não expressa IRS-1 apresenta resistência à insulina e retardo de crescimento, mas não é hiperglicêmico. Foi demonstrado que o

IRS-2 poderia compensar parcialmente a ausência de IRS-1, o que explicaria o fenótipo de resistência à insulina sem hiperglicemia do camundongo *knockout* de IRS-1. Whitters (1998) verificou que o camundongo que não expressa o IRS-2 foi recentemente gerado e apresenta um fenótipo diferente do camundongo sem IRS-1: hiperglicemia acentuada devido a diversas anormalidades na ação da insulina nos tecidos periféricos e a falência da atividade secretória das células β acompanhada de redução significativa da massa de células β pancreáticas. Em contraste, camundongos *knockout* para o IRS-3 e IRS-4 têm crescimento e metabolismo de glicose quase normal (FATIN, 2000).

A figura 2 mostra um esquema simplificado das etapas de sinalização intracelular desde a ligação da insulina ao seu receptor até a ativação do transporte de glicose.

Figura 2. Vias de Sinalização insulínica.

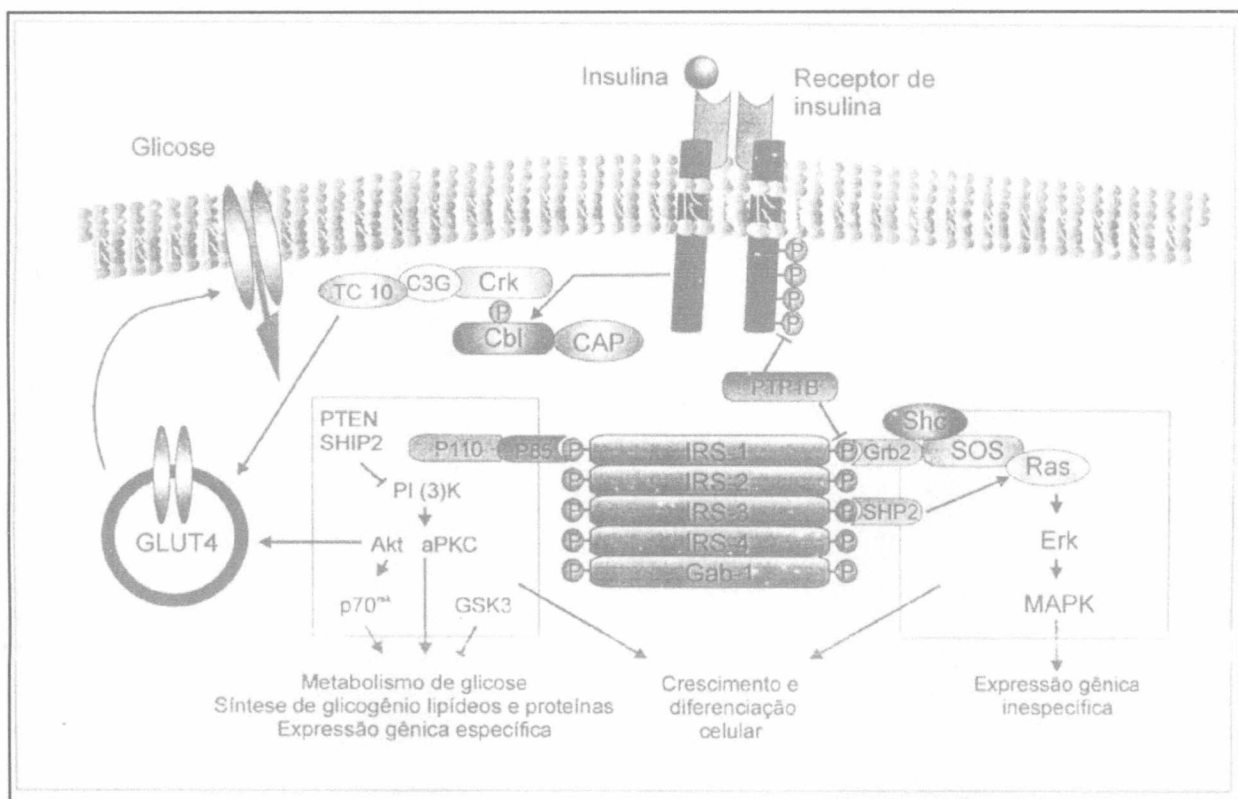


Figura 2. As vias de sinalização da insulina. O receptor de insulina é uma tirosina quinase que se autofosforila e catalisa a fosforilação de proteínas intracelulares como as proteínas IRS, Shc e Cbl. Após a fosforilação essas proteínas se ligam a outras moléculas de sinalização através de seus domínios SH2, resultando na ativação de vias de sinalização intracelular como a via da PI 3-quinase, a cascata da MAPK e a ativação do TC10 via CAP/Cbl. Essas vias regulam o transporte de glicose, a síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas, coordenando e integrando o metabolismo intermediário.

Fonte: CARVALHEIRA, José B. C.; ZECCHIN, Henrique G.; SAAD, Mario J. A. Vias de Sinalização da Insulina. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia*; v.46, n° 4, p. 419-425, 2002.

2.7 Exercício Físico e Resposta Glicêmica

Diversos estudos apontam evidências de que o exercício físico é capaz de reduzir os níveis de glicemia, sendo diversos os mecanismos que induziriam a homeostase para obtenção da concentração glicêmica em patamares ideais.

De acordo com Souza Júnior *et al.* (2007), no músculo esquelético, três mecanismos regem a utilização de glicose, sendo: a concentração sanguínea; a capacidade do transportador; o metabolismo celular. A velocidade de transporte de glicose depende de sua oferta do lado externo da membrana muscular, onde é a concentração intersticial de glicose.

A prática regular de exercício físico induz a várias adaptações bioquímicas em diferentes níveis orgânicos, como nos tecidos muscular e hepático. Entre as adaptações possíveis, o aumento das reservas energéticas é evidenciado (LUCIANO & LIMA, 1997; LUCIANO & MELLO, 1999). Tal adaptação contribui com a capacidade do organismo em desenvolver e manter o trabalho muscular, melhorando assim a performance.

A secreção insulínica é uma variável que pode ocorrer à ação da realização do exercício físico, e assim influenciar a distribuição energética no organismo, já que este hormônio pode apresentar-se reduzido durante o exercício. O treinamento físico, por outro lado modula a insulinemia, mantendo-a diminuída mesmo no repouso (McARDLE; KATCH; KATCH, 1998).

Alguns estudos têm observado que o efeito da insulina e da contração muscular são aditivos, sugerindo que a insulina e o exercício ativam os transportadores de glicose através de mecanismos distintos (WALLBERG-HENRIKSSON, 1988; PASCOE ; GLADDEN, 1996).

Em condições de exercício, diversos mecanismos podem agir localmente para estimular a captação de glicose, os quais incluem: aumento do fluxo sanguíneo muscular, na ligação da insulina ao receptor e no turnover do receptor (GOODYEAR; HIRSHMAN; HORTON, 1991; LUCIANO *et al.*, 2002).

Em estudo realizado por Silva & Lima (2002) investigou-se o efeito do exercício físico regular durante 10 semanas em 33 indivíduos diabéticos tipo 2, obtendo como resultado: glicemia capilar média pré-teste = 179mg/dL e pós-teste = 148mg/dL; hemoglobina glicolisada média pré-teste = 9,5% e pós-teste = 8,5%; glicemia de jejum média pré-teste = 164,8mg/dL e pós-teste = 156,4mg/dL. A partir destes resultados

concluiu-se que o exercício físico contribuiu significativamente para diminuição da hiperglicemia.

Zinker *et al.* (1999) em sua pesquisa com três grupos de indivíduos diabéticos, onde o primeiro grupo fez exercícios físicos, o segundo grupo usou medicamento metformina, e o terceiro grupo usou medicamento troglitazone. Identificou-se que o grupo que obteve resultado mais significativo relativo à sensibilidade à insulina foi o que fez exercícios físicos. Leong & Wilding (1999) e Gumbiner (1999) também evidenciam que o efeito do exercício físico agudo em indivíduos diabéticos tipo 2 consiste num notável aumento na utilização de glicose se comparado com indivíduos diabéticos tipo 2 não treinados.

No estudo apresentado por Pauli *et al.* (2003) o treinamento físico de natação em ratos wistar com utilização de 5% de carga em relação ao peso corporal associado a administração de insulina não modificou a glicemia e a insulina endógena, bem como as reservas de glicogênio no músculo e fígado. No entanto, alguns resultados apontam para adaptações metabólicas e endócrinas que podem ser importantes para o organismo em curto prazo, como manutenção de glicemia, insulinemia e estoques de glicogênio hepático, mas que podem ter algumas conseqüências em longo prazo, uma vez que o fígado parece ser o principal responsável pela manutenção desta homeostase, por meio da gliconeogênese, conforme verificado pelo teor de proteínas hepáticas. Mas parece ser relevante o aumento da mobilização de proteínas totais no fígado, fundamental para a manutenção da homeostase glicêmica.

3.0 CONCLUSÕES

Durante a prática de exercícios físicos, diversas mudanças fisiológicas podem ser observadas no organismo na tentativa de se estabelecer a homeostase, dentre elas as alterações no perfil glicêmico.

Como visto, o transporte de glicose através da membrana celular ocorre através de dois mecanismos, sendo o transporte facilitado, mediado por transportadores de membrana específicos (GLUT) e o co-transporte com o íon Sódio (SGLT). Muitos estudos estão em andamento para verificar de maneira mais evidente a contribuição específica dos transportadores intra-celulares de membrana específicos (GLUT), mas até o presente momento evidencia-se que a expressão do GLUT-4 é mais responsiva as alterações glicêmicas induzidas pela presença de insulina ou a prática de exercícios físicos. Mas, devemos lembrar que são vários fatores envolvidos para a homeostase glicêmica, não unicamente a presença ou não do receptor ou transportador, não há uma correlação simples entre resistência a insulina e os GLUT4, sendo que qualquer defeito na rota de translocação das vesículas determina a resistência ao estímulo da insulina, podendo desenvolver o quadro patológico de diabético tipo II.

Em condições de exercício, verificou-se que a ação do exercício físico e estimulação insulínica são aditivos e, distintos mecanismos podem agir localmente para estimular a captação de glicose para o meio celular, os quais incluem: aumento do fluxo sanguíneo muscular, alterações na ligação da insulina ao receptor e no turnover do receptor.

Diversos estudos apontam um percentual elevado genético para a gênese do Diabetes Mellitus tipo I e, a instalação desse quadro auto-imune é relativamente abrupta, sendo que na maioria das vezes o indivíduo pode identificar a data de início dos sintomas. Dados apresentados por Dib (2008) indicam que o Diabetes Mellitus tipo I, até o momento, não pode ser prevenido, mas estratégias com o objetivo de modular a resposta auto-imune, a ciência das células-tronco embrionárias, os processos de isolamento e proliferação das células progenitoras das células das ilhotas estão em evolução.

Quanto ao Diabetes Mellitus tipo II, o seu desenvolvimento esta atrelado ao fenótipo do indivíduo, contribuindo de forma substancial o estilo de vida sedentário e

alimentação precária. Constata-se que somente a prática de exercícios físicos de maneira isolada, sem a associação de medidas coadjuvantes como um balanço nutricional adequado, mesmo na fase fetal, são insuficientes para o controle ou desenvolvimento da enfermidade.

A proposta atual é que distintos mecanismos agem e interagem para a homeostase do perfil glicêmico, e a falta de equilíbrio entre estes mecanismos pode gerar o desenvolvimento do quadro patológico de Diabetes. No entanto, muitos mecanismos e ações de complexos enzimáticos, transportadores intra e intercelular e expressões gênicas devem ser compreendidos, sendo necessárias mais pesquisas nessas áreas para a elucidação desse complexo sistema.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, P. B. L.; MELLO, M. A. R. Desnutrição protéica fetal/neonatal, ação da insulina e homeostase glicêmica na vida adulta: efeitos do jejum e do exercício agudo. **Revista Brasileira de Educação Física Esp.**, São Paulo, v. 18, nº 1, p.17-30, jan./mar. 2004.
- ANGELIS, K.; PUREZA, D. Y.; FLORES, L. J. F.; RODRIGUES, B.; MELO, K. F. S.; SCHAAN, B. D.; IRIGOYEN, M. C. Efeitos Fisiológicos do Treinamento Físico em Pacientes Portadores de Diabetes Tipo 1. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**, v.50, n.6, p.1005-13, 2006.
- ARAKI, E.; LIPES, M. A.; PATTI, M. E.; BRUNING, J. C.; HAAG, B.; JOHNSON, R. S.; et al. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. **Nature**, v. 372, p.186-190, 1994.
- BARTNESS, T. J.; GOLDMAN, B. D. Mammalian Pineal melatonin: a clock for all seasons. **Experientia**, v.45, p.946-54, 1989.
- BROWN, G.K. Glucose transporter: Structure, function and consequences of deficiency. **J. Inher. Metab. Dis.** 23, p. 237-246, 2000.
- CAMBRI, T. L.; DECIMO, J. S.; OLIVEIRA R. F.; GEVAERD M. Efeito agudo e crônico do exercício físico no perfil glicêmico e lipídico em diabéticos tipo 2. **Revista de Educação Física. Motriz**, Rio Claro, v. 13 nº 4, p.238-248, out./dez. 2007.
- CARNEIRO, R.C.G.; TOFFOLETTO, O.; CIPOLLA-NETO, J.; MARKUS, R.P.; Sympathetic neurotransmission modulation by melatonin. **Eur J Pharmacol**; v.257, p.73-77, 1994.
- CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**; v.46, nº 4, p. 419-425, 2002.
- DIB, S. A. Resistência à Insulina e Síndrome Metabólica no Diabetes Melito do Tipo 1. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, nº 2, p. 250-263, 2006.
- DIB, S.A. Heterogeneidade do Diabetes Melito Tipo 1. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, nº 2, p. 205-218, 2008.
- DIB, S. A.; TSCHIEDEL, B.; NERY, M. Diabetes Melito Tipo 1: da Pesquisa à Clínica. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, nº 2, 2008.
- FATIN, V.R.; WANG, Q.; LIENHARD, G.E.; KELLER, S.R. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction, and glucose homeostasis. **Am J Physiol Endocrinol Metab**; v.278, p.127-133, 2000.

GEORG, A. E.; DUNCAN, B. B.; TOSCANO, C. M.; SCHMIDT, M. I.; MENGUE, S.; DUARTE, C.; POLANCZYK, C. A. Análise econômica de programa para rastreamento do diabetes mellitus no Brasil. **Revista Saúde Pública**: v.39 n.3, p.452-60, 2005.

GOODYEAR, L. J.; HIRSHMAN, M. E.; HORTON, E. S. Exercise-induced translocation of skeletal muscle glucose transporters. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 261, p. E795-799, 1991.

GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annual Review of Medicine**, v.49, p.235-261, 1998.

GROOSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHELT, A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, nº 1, p. 16-26, Fevereiro 2002.

GUMBINER, B. The treatment of obesity in type 2 diabetes mellitus. **Primary Care**: v. 26, issue 4, p.869-83, 1999.

HARDIE, D. G.; SCOTT, J. W.; PAN, D. A.; HUDSON, E. R. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. **FEBS Letters**, v.546, n.1, p.113-120, 2003.

HAYASHI, T.; WOJTASZEWSKI, J. E.; GOODYEAR, L. J. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v.273, n.6 Pt 1, p.E1039- 051, 1997.

JUNQUEIRA L. C., CARNEIRO J. Histologia Básica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A. 9ª ed, 1999.

KAKUDA, D. K.; MacLEOD, C. Na independent transport (uniport) of aminoacids and glucose in mammalian cells. **J. Exp. Biol.** v.196, p. 93-108, 1994.

KHAWALI, C.; ANDRIOLO, A.; FERREIRA, S. R. G. Benefícios da Atividade Física no Perfil Lipídico de Pacientes Com Diabetes Tipo 1. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**: v.47, nº 1, p.49-54, 2003.

LANDT, M.; LAWSON, G. M.; HEGLESON, J. M.; DAVILA, R. V. G.; LADENSON, J. H.; JAFFE, A.S.; HICKNER R. C. Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. **Metabolism**: v.46, p.1109-12, 1997.

LATORRACA, M.Q.; REIS, M.A.B.; CARNEIRO, E.M.; MELLO, M.A.R.; VIELOSO, L.A.; SAAD, M.J.A.; BOSCHERO, A.C. Protein deficiency and nutritional recovery modulate insulin secretion and the early steps of insulin action in rats. **Journal of Nutrition, Philadelphia**, v. 128, nº 10, p.1643-1649, 1998.

LEONG K. S.; WILDING J. P. Obesity and diabetes. **Baillière's Clin Endocrinol Metab**: v. 13, issue 2, p.221-237, 1999.

LUCIANO, E.; LIMA, F. B. Metabolismo de ratos diabéticos treinados submetidos ao jejum e ao exercício agudo. **Revista de Ciências Biomédicas**, Botucatu, v.18, p.47-60, 1997.

LUCIANO, E.; MELLO, M. A. R. Efeitos do exercício físico crônico sobre as proteínas no diafragma de ratos diabéticos. **Revista Motriz**, Rio Claro, v.5, n.2, p.146-151, 1999.

LUCIANO, E. et al. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-1 pathway. **European Journal of Endocrinology**, Berlin, v.147, p.149-157, 2002.

MACHEDA, M.L.; ROGERS, S.BEST, J.D. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. **Journal of cellula physiology**, 202, p. 654-662, 2005.

MAIA F. F. R., ARAÚJO L. R. **Projeto “Diabetes Weekend” – Proposta de Educação em Diabetes Mellitus Tipo 1**. Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia; v.46, n° 5, Out. 2002.

MASSAGUE, J.; CZECH, M.P. Role of disulfides in the subunit structure of insulin receptor. Reduction of class I disulfides does not impair transmembrane signaling. **J Biol Chem**: v.257, p.6729-6738, 1982.

McARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

MCGEE, S. L.; HOWLETT, K. F.; STARKIE, R. I.; CAMERON-SMITH, D.; KEMP; M. HARGREAVES, B. E. Exercise increases nuclear AMPK alpha2 in human skeletal muscle. **Diabetes**, v.52, issue 4, p.926-928, 2003.

MILCU, S. M.; NANU-LONESCU, I.; MILCU, I. The effect of pinealectomy on the plasma insulin rats. In: Woltensholme GEW, Knight J, eds. **The Pineal Gland**. Edinburg:Churchil Livingstone, p.345-57, 1971.

OXENKRUG, G.F.; McINTYRE, I.M.; GERSHON, S. Effects of pinealectomy and aging on the serum corticosterone circadian rhythms in rats. **J Pineal Res**. v.1, p.181-185, 1984.

PASCOE, D. D.; GLADDEN, L. B. Muscle glycogen resynthesis after short term, high intensity exercise and resistance exercise. **Sports Medicine**. Auckland, v.21, n. 2, 98-118, 1996.

PAULI J. R.; JÚNIOR J. C. R.; ANTUNES D. F. R.; LUCIANO E. Treinamento físico e administração de insulina: efeitos sobre o metabolismo de carboidratos e proteínas. **Motriz**, Rio Claro, v.9, n.2, p. 71 - 74, mai./ago. 2003.

PAUEY, J. E.; SCHEVING, L. E. Circadian rhythms in blood glucose and the effect of different lighting schedules, hypophysectomy, adrenal medullectomy and starvation. **Am J Anat** . v.120, p.627-636, 1967.

POWERS S. K., HOWEY E. T. Fisiologia do Exercício, Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho. Editora Manole Ltda. 2000.

REIS, A. F.; VELHO G. Bases Genéticas do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n° 4, p.426-432, 2002.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, 26: S5-20S, 2003.

ROPELLE E. R.; PAULI J. R.; CARVALHEIRA J. B. C. Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica. **Motriz**, Rio Claro, v.11 n°1 p.49-55, jan./abr. 2005

SERAPHIM, P. M.; SUMIDA, D. H.; NISHIDE, E. Y.; LIMA, F. B.; NETO, J. C.; MACHADO, U. F. A Glândula Pineal e o Metabolismo de Carboidratos. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**; v.44, n°4, p.331-38, 2000.

SCALERA, G.; BENASSI, C.; PORRO, C. A. Pineal involvement in the alimentary behavior and taste preferences in the rat. **Physiol Behav**, v.48, p.97-101, 1990.

SILVA, C. A.; LIMA W. C. Efeito Benéfico do Exercício Físico no Controle Metabólico do Diabetes Mellitus Tipo 2 à Curto Prazo. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**; v.46, n° 5, p.550-556, 2002.

SIMONEAU, J. A.; VEERKAMP, J. H.; TURCOTTE, L. P.; KELLEY, D. E. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v.13, n° 14, p.2051-2060, 1999.

Seminário apresentado pelo aluno Cássio Eecker da Silva na disciplina BIOQUIMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2005. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

SOLIMAN, A.T.; ELZALABANY, M.M.; SALAMA, M.; ANSARI, B.M. Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. **Metabolism Clinical and Experimental**, New York, v. 49, p.819-825, 2000.

SOUZA JÚNIOR, T. P.; PEREIRA, B. **Metabolismo Celular e Exercício Físico – Aspectos Bioquímicos e Nutricionais**. Editora Phorte, 2ªed, Bela Vista, SP, 2007.

WALLBERG-HENRIKSSON, H., et al. Glucose transport into rat skeletal muscle: interaction between exercise and insulin. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.65, n° 2, p.909-913, 1988.

WHITE, M.F. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Mol Cell Biochem**, v.182, p.3-11, 1998.

WILD, SARAH; ROGLIC, GOJKA; GREEN, ANDERS; SICREE, RICHARD; KING, HILARY. Global Prevalence of Diabetes, Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**. v. 27, p. 1047-1053, 2004.

WITHERS, D.J.; GUTIERREZ, J.S.; TOWERY, H.; BURKS, D.J.; REN, J.M.; PREVIS, S.; et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. **Nature**. v.391, p.900-904, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em: <http://www.emro.who.int/dsaf/dsa509.pdf>. Acesso em 15 jun. 2009.

ZINKER B.A. Nutrition and exercise in individuals with diabetes. **Clinics in Sports Medicine**: v. 10, issue 3 p. 585-606, 1999.