



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

***O PAPEL DA TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA
NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS TIPO 2***

ARTIGO DE REVISÃO

LUÍS MIGUEL DOS SANTOS VIEIRA

JANEIRO - 2010

AGRADECIMENTOS

A realização desta tese só foi possível graças à contribuição de várias pessoas, cuja ajuda foi preciosa para a sua concretização.

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Senhor Professor Doutor Frederico Teixeira, responsável pela orientação científica deste trabalho, não só pela forma como me acolheu no Instituto de Farmacologia e Terapêutica, mas também pelas excelentes condições de trabalho que me proporcionou.

Ao Senhor Doutor Flávio Reis da Unidade de Terapêutica do Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, a minha profunda gratidão pela disponibilidade e entusiasmo incansáveis, bem como pela valiosa colaboração prestada na realização deste trabalho, desde o laboratório até à escrita da tese.

Aos meus colegas de curso e amigos, nomeadamente Hugo Aleixo e Luís Saraiva, pela amizade e companheirismo que sempre demonstraram ao longo deste meu percurso académico, bem como pelos excelentes momentos que partilhamos nesta Universidade.

Aos meus Pais a minha gratidão pela minha educação, pelos hábitos de trabalho e pelo apoio e amor incondicional, que sempre me transmitiram.

À minha irmã que, muito generosamente compreendeu a minha indisponibilidade durante este período, agradeço todo o apoio, convivência e alento que me dedicou.

A todos quantos, ao longo deste trabalho, me manifestaram o seu apreço e amizade, tornando mais fácil a concretização deste trabalho.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	I
ÍNDICE.....	III
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABELAS E QUADROS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
I. INTRODUÇÃO.....	5
1 – DIABETES MELLITUS: DEFINIÇÕES E CARACTERIZAÇÃO GERAL	5
3 - DIAGNÓSTICO.....	11
4 – AS COMPLICAÇÕES DIABÉTICAS.....	13
II – PATOGÊNESE DA DMT2: HIPERGLICEMIA, INSULINO-RESISTÊNCIA E HIPERLIPIDEMIA	17
1- FISIOPATOLOGIA DA HIPERGLICEMIA.....	17
2 – O PAPEL DA INSULINA.....	20
2.1 - Secreção de insulina na DMT2	24
2.2 - Insulino-resistência	28
3 – A GLICOTOXICIDADE	30

4 - DISLIPIDEMIA.....	31
III – OBESIDADE E INFLAMAÇÃO NA FISIOPATOLOGIA DA DMT2.....	35
1 - A OBESIDADE COMO FACTOR DE RISCO PARA A DMT2.....	38
2 - OBESIDADE, ÁCIDOS GORDOS LIVRES E INFLAMAÇÃO NA DMT2.....	39
IV – O PAPEL DO STRESSE OXIDATIVO NA FISIOPATOLOGIA DA DMT2	49
V. TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA NA DMT2.....	55
1 - TRATAMENTO NUTRICIONAL DA DMT2.....	56
1.1 - Restrição energética e peso corporal	57
1.2 - Hidratos de carbono.....	58
1.3 - Modificação Lipídica	61
1.4 - Proteínas alimentares.....	62
1.5 - Álcool.....	63
1.6 - Vitaminas e minerais.....	63
2 – O EXERCÍCIO FÍSICO COMO MODALIDADE TERAPÊUTICA NA DMT2	64
2.1 – Prevenção primária e secundária	65
2.2 – Efeitos cardiometabólicos do exercício físico na DTM2	66
2.3 – O exercício físico e o stresse oxidativo na DMT2.....	71
2.3.1 – Alterações no equilíbrio oxidativo induzidas pelo exercício agudo.....	72
2.3.2 – Alterações no equilíbrio oxidativo induzidas pelo exercício crónico.....	76
2.3.3 – Exercício físico regular, stresse oxidativo E DMT2.....	77
2.4 – O exercício físico e a inflamação na DMT2	81

2.4.1 – Efeitos do exercício agudo nos marcadores de inflamação.....	83
2.4.2 – Efeitos do exercício regular nos marcadores de inflamação	85
2.5 – Que tipo de exercício físico prescrever na diabetes tipo 2?	89
VI. REFLEXÕES FINAIS	93
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática do desenvolvimento da síndrome metabólica na história natural da DMT2.....	6
Figura 2 - Representação esquemática da história natural da DMT2 (Adaptado de DeFronzo, 1992)	7
Figura 3 - Prevalência mundial de diabetes mellitus.	8
Figura 4 - Prevalência de diabetes e obesidade nos EUA desde 1990.	9
Figura 5 - Prevalência da diabetes e pré-diabetes em Portugal, no ano de 2009	10
Figura 6 - Demonstração esquemática das complicações micro e macrovasculares da diabetes ...	13
Figura 7 - Evolução da DMT2 e aparecimento das complicações diabéticas.	14
Figura 8 - Relação hiperbólica entre a função das células β pancreáticas e a sensibilidade à insulina	19
Figura 9 - Modificações primárias da DMT2.....	20
Figura 10 - Representação esquemática dos efeitos normais da insulina	21
Figura 11 - A ligação da insulina ao seu receptor	22
Figura 12 - Vias de sinalização da insulina que regulam o metabolismo da glicose nas células musculares e adipócitos.....	23
Figura 13 - Mecanismo de secreção de insulina dependente de glicose nas células β	25
Figura 14 - Deficiência de insulina na DMT2	26
Figura 15 - Mecanismos envolvidos na translocação dos transportadores de glicose GLUT-4 para o interior das células musculares e adipócitos.....	29
Figura 16 - Representação esquemática do defeito mais importante nos doentes com síndrome metabólico.....	33
Figura 17 - Representação esquemática das consequências da hipertrigliceridemia e da génese da dislipidemia aterogénica	33
Figura 18 - Relação entre o IMC e a mortalidade cardiovascular em 302.233 homens e mulheres adultos que nunca fumaram nem tiveram doenças anteriores	36
Figura 19 - Representação esquemática da lipotoxicidade.....	40
Figura 20 - Associação entre excesso de gordura visceral e a resistência à insulina e a outras comorbilidades.....	41

Figura 21 - Relação entre a obesidade e a resistência à insulina	42
Figura 22 - Desenvolvimento da IR na inflamação induzida pela obesidade	43
Figura 23 - Inflamação sistémica subcrónica.....	44
Figura 24 - Influência do TNF- α na insulino-resistência.....	45
Figura 25 - Influência da obesidade e da inflamação no TA e suas contribuições para o aumento da insulino-resistência	46
Figura 26 - Efeitos do stresse oxidativo na resistência à insulina e na DMT2	50
Figura 27 - Envolvimento do stresse oxidativo e da via de sinalização JNK na disfunção das células β	52
Figura 28 - Representação esquemática da produção de radicais livres no músculo esquelético durante a prática de exercício físico agudo.....	73
Figura 29 - Processo de isquémia – reperfusão e dano associado	75
Figura 30 - Efeito do exercício físico regular (treino) nos níveis séricos de ácido úrico em ratos diabéticos ZDF fa/fa e seus controlos ZDF +/+ não diabéticos e não obesos.	79
Figura 31 - Efeito do exercício físico regular na actividade sérica de SOD (A), TAS(B) e nos níveis de malondialdeído (MDA) (C) em ratos diabéticos ZDF fa/fa e seus controlos ZDF +/+ não diabéticos e não obesos	80
Figura 32 - Resposta das citocinas ao exercício agudo	83
Figura 33 - A contracção das fibras musculares produz e liberta IL-6 que, por sua vez, apresenta vários efeitos metabólicos	84
Figura 34 - Efeito do exercício físico regular (treino) nos níveis séricos de adiponectina (painel esquerdo) e proteína C reactiva (painel direito) em ratos diabéticos ZDF fa/fa e seus controlos ZDF +/+ não diabéticos e não obesos	86
Figura 35 - Efeito do exercício físico regular (treino) nos níveis séricos de IL-6 (A) e TNF- α (B) em ratos diabéticos ZDF fa/fa e seus controlos ZDF +/+ não diabéticos e não obesos	88

ÍNDICE DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da DTM2 e de outras anomalias da regulação da glicose.....	12
Tabela 2 - Efeitos do exercício físico em ratos ZDF diabéticos (fa/fa) vs ZDF controlo (+/+) ao nível do peso corporal e do pâncreas	67
Tabela 3 - Efeitos do exercício físico em ratos ZDF diabéticos (fa/fa) vs ZDF controlo (+/+) ao nível da glucose, HbA1c, Insulin e índice HOMA-IR.	70
Tabela 4 - Efeitos do exercício físico em ratos ZDF diabéticos (fa/fa) vs ZDF controlo (+/+) ao nível do colesterol e triglicérideos.....	71
Quadro 1 - Factores de risco para DMT2.	11
Quadro 2 - Risco de doença associado ao IMC.....	36
Quadro 3 - Recomendações nutricionais para adultos com diabetes	60

LISTA DE ABREVIATURAS

Acetil-CoA - acetil coenzima A

ACS - acetil CoA síntase

ADN - ácido desoxirribonucleico

ADP - difosfato de adenosina

AG - ácidos gordos

AGJ - anomalia da glicemia em jejum

AGL - ácidos gordos livres

AMP - adenosina -5-monofosfato

AMPK - cinase do AMP (AMP-activated protein kinase)

ATG - anomalia da tolerância à glicose

ATP - trifosfato de adenosina

CETP - proteína de transferência de ésteres de colesterol

col-HDL - fracção de colesterol associada às lipoproteínas de alta densidade

col-LDL - fracção de colesterol associada às lipoproteínas de baixa densidade

DCV - doença cardiovascular

DM - diabetes mellitus

DMT2 - diabetes mellitus tipo 2

EF - exercício físico

EFR - exercício físico regular

eNOS - isoforma endotelial da sintase do NO

GLUT - transportador de glicose

(GLUT 2 e GLUT4)

HbA1c - hemoglobina glicosilada

HDL - lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR - índice de avaliação da insulino-resistência (*Homeostatic Model Assessment*)

IL-1ra - receptor da Interleucina 1

IL - interleucina

(IL-6 , IL-10, IL-1 α , IL-1 β)

IMC - índice de massa corporal

iNOS - isoforma indutível da sintase do NO

IR - insulino-resistência ou resistência à insulina

IRS - substratos do receptor de insulina

(IRS-1 ; IRS-2)

LDL - lipoproteína de baixa densidade

LCAT - transferase do acil lecitina colestesterol

LH - lipase hepática

LPL - lipoproteína lipase

MDA - malondialdeído

NADH - dinucleótido de adenina nicotinamida

NF- κ B - factor nuclear kappa-B

NO -- monóxido de azoto

3-NT - 3-nitrotirosina

PAI-1 - inibidor do activador de plasminogenio-1

PCR - proteína C reactiva

PDX-1 - *pancreatic and duodenal homeobox factor-1*

PI-3K - fosfatidil inositol-3-cinase

PLA₂ - fosfolipase A₂

PTGO - prova de tolerância à glicose oral

ROS - espécies reactivas de oxigénio

SOD - superóxido dismutase

TA - tecido adiposo

TAS - capacidade antioxidante total
TDG - tolerância diminuída à glicose
TG - triglicérideos
TGF- β - factor de crescimento transformante- β
TNF- α - factor de necrose tumoral- α
VLDL - lipoproteínas de muito baixa densidade
XDH - xantina-desidrogenase
XO - xantina -oxidase
XOR - xantina-oxidoreductase
ZDF - Zucker Diabetic Fatty

ACRÓNIMOS

ACSM – *American College of Sports Medicine*
ADA - *American Diabetes Association*
APDP - Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal
DGS - Direcção Geral da Saúde
OMS – Organização Mundial de Saúde
SPD - Sociedade Portuguesa de Diabetologia
UKPDS - *United Kingdom Prospective Diabetes Study*
WHO - *World Health Organisation*

RESUMO

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), à qual se associam um conjunto de outras perturbações cardiometabólicas, atinge actualmente grandes proporções. Esta “epidemia” assume dimensões tão mais preocupantes quando se constata que nos últimos 20 anos a prevalência da DMT2 aumentou dramaticamente entre crianças e adolescentes. Os indivíduos com esta patologia apresentam um aumento da mortalidade precoce por enfarte agudo de miocárdio (2/3 dos casos) e por acidente vascular cerebral (1/3 dos casos), de tal modo que é considerada por alguns cardiologistas como uma doença cardiovascular, cujo marcador precoce é a hiperglicemia. Neste contexto, é fundamental instituir medidas de prevenção primária e secundária o mais eficazes possível.

Um dos principais factores de risco para a DMT2 é o aumento da prevalência de obesidade, resultante de dietas inapropriadas e do sedentarismo. A elevada actividade metabólica nefasta da gordura visceral, associada à glicotoxicidade, fomentam um estado de resistência à acção da insulina em tecidos periféricos, que contribui decisivamente para a deterioração das células-beta pancreáticas, agravando a progressão da doença para estadios severos, nos quais as graves complicações micro/macrovaskulares são uma realidade.

Neste contexto, a adopção de medidas dietéticas adequadas e a prática regular de exercício físico apresentam comprovados benefícios para a saúde, podendo eventualmente constituir uma importante ferramenta terapêutica não-farmacológica para a prevenção e/ou tratamento da DMT2. Embora a avaliação do efeito preventivo do exercício físico na DMT2 tenha sido estudada sobretudo de uma forma indirecta, através de estudos epidemiológicos retrospectivos, sabe-se que, quando praticado de forma regular, apresenta efeitos benéficos no controlo glicémico, nomeadamente por melhorar a sensibilidade à

insulina a nível periférico, mas também por uma acção anti-inflamatória e antioxidante, desempenhando assim um papel importante na prevenção da progressão da diabetes e das suas complicações.

Assim, o principal objectivo do presente trabalho é o de proceder a uma revisão da literatura relativa à eficácia dos programas de modificação do estilo de vida na fisiopatologia da DMT2 e suas complicações, tendo como especial enfoque a prática de exercício físico, distinguindo-se o exercício agudo do crónico. Como forma de complementar esta análise com a avaliação dos efeitos a nível celular e molecular e considerando a dificuldade de o fazer em humanos, será feita referência aos estudos realizados no Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra num modelo experimental de diabetes tipo 2, o rato *Zucker Diabetic Fatty* (ZDF).

De facto, os resultados obtidos confirmaram que o exercício físico, moderado e regular, parece exercer efeitos benéficos comprovados a nível metabólico através de mecanismos relacionados com a atenuação dos processos inflamatórios e de stresse oxidativo subjacentes à fisiopatologia da DMT2. Deste modo, a prática de um programa de exercício físico regular poderá ser vista como uma medida coadjuvante da terapêutica farmacológica antidiabética.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), Terapêutica não farmacológica; Medidas nutricionais; Exercício físico; Stresse oxidativo; Inflamação.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) currently reaches epidemic proportions. The fact that in the last 20 years, the prevalence of T2DM has dramatically increased in children and teenagers is of particular concern. Individuals suffering from this pathology show increased precocious mortality, by acute myocardial-infarction (2/3 of the cases) and brain vascular accident (1/3 of the cases), thus some cardiologists consider T2DM a cardiovascular disease, whose earlier biochemical marker is hyperglycaemia. Having this in mind it seems fundamental to assure the most efficient primary and secondary measures.

One of the main risk factors for T2DM is the increased prevalence of obesity, as a result of inappropriate diets and physical inactivity. The harmful visceral fat high metabolic activity, associated with hyperglycemia glucotoxicity, contribute to the resistance to insulin action in peripheral tissues, which contributes significantly to the deterioration of pancreatic beta-cells, exacerbating the progression to severe stages, in which serious micro / macro vascular complications are a reality.

In this context, the adoption of appropriate diet and the regular practice of physical exercise presents proven health benefits, eventually being able to constitute an important therapeutic tool in the prevention and/or treatment of T2DM. Although the evaluation of the preventive effect of physical exercise has been studied, mainly in an indirect way through epidemiologic retrospective studies, it is known that, when practiced in a regular way, it presents benefits in the glicemic control, namely in the attenuation of the insulin-resistance, but also as an anti-inflammatory and anti-oxidant effects, playing an important role in the prevention of the progression of diabetes and its complications.

Thus, the aim of this work is to undertake a review of the literature on the effectiveness of lifestyle modification programmes in the pathophysiology of T2DM and

its complications, focusing on the practice of physical exercise, distinguishing acute from chronic exercise. In order to complement this analysis with the evaluation of the cellular and molecular effects of physical exercise and considering the difficulty of doing so in humans, there will be reference to the studies at the Institute of Pharmacology and Experimental Therapeutics of the Faculty of Medicine of Coimbra University, in an experimental model type 2 diabetes, the Zucker Diabetic Fatty rat (ZDF).

In fact, the obtained results confirmed that moderate and regular exercise training, seems to exert beneficial effects, proven at the metabolic level, through mechanisms related with the attenuation of the inflammatory processes and of the oxidative stress underlying the pathophysiology of the T2DM. Thus, the practice of a regular exercise training program may be seen as an adjuvant measure for the anti-diabetic drug therapy.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus (T2DM), non pharmacological therapeutic; nutritional measures; physical exercise; oxidative stress; inflammatory processes.

I. INTRODUÇÃO

1 – Diabetes Mellitus: definições e caracterização geral

A Diabetes Mellitus (DM) refere-se a um grupo de anomalias metabólicas de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crónica, com perturbações no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção e/ou na acção da insulina. As maiores subclasses da DM incluem a DM gestacional, a DM tipo 1, definida por uma deficiência dramática da insulina em resultado da destruição autoimune das células β do pâncreas, e a DM tipo 2 (Marchetti e col., 2008).

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) é a desregulação endócrina mais comum a nível mundial, abrangendo 90 a 95% dos casos de diabetes, sendo considerada a primeira causa da elevada mortalidade e morbilidade cardiovascular. A DMT2 foi tradicionalmente vista como uma patologia unicamente relacionada com a resistência à insulina e alterações na sua secreção. No entanto, esta visão está a ser rapidamente alterada. Hoje em dia, a DMT2 é vista como um contínuo de alterações metabólicas, que inclui a pré-diabetes e a síndrome metabólica, envolvendo defeitos específicos no ciclo da insulina, bem como outras perturbações metabólicas (Dominiczak, 2003).

A síndrome metabólica é um termo que descreve um grupo de alterações metabólicas, que predispõem a doenças cardiovasculares (DVC) e diabetes, associando factores de risco, tais como a resistência à insulina, a obesidade central, o aumento dos triglicéridos (TG), a diminuição do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (col-HDL) e a pressão arterial elevada. Na presença destes factores verifica-se um risco aumentado de cerca de 1,5 a 3 vezes maior para desenvolver doença coronária e de 3 a 5

vezes superior para diabetes (Fig. 1) (Eckel, 2007). A alta prevalência desta síndrome metabólica é um motivo de grande preocupação no mundo global.

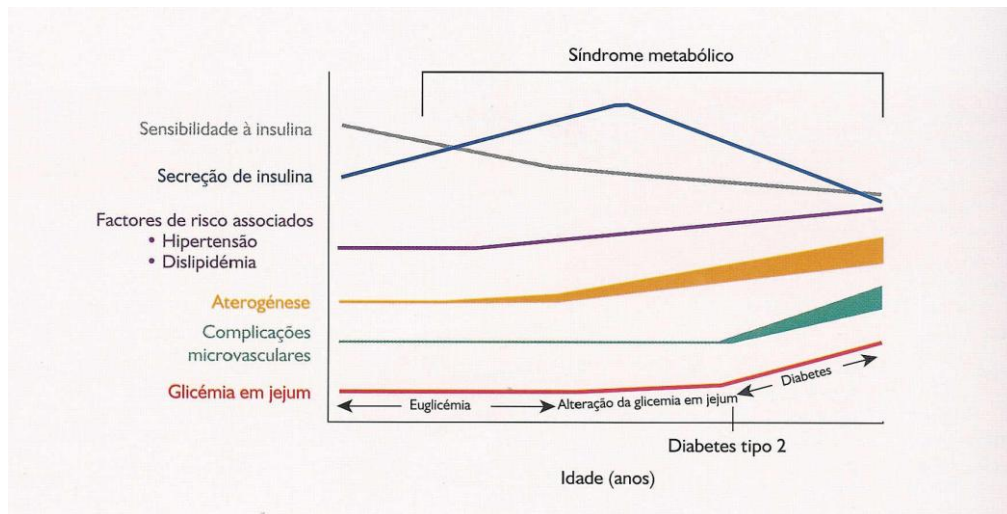


Figura 1 - Representação esquemática do desenvolvimento da síndrome metabólica na história natural da DM2 (Adaptado de Cefalu e Cannon, 2007). À medida que se desenvolve a síndrome metabólica verifica-se um aumento da prevalência dos factores de risco associados, que se observam muitos anos antes do diagnóstico da DM2. Para além disso, o risco de DCV agrava-se substancialmente durante este período.

A DM2 é uma doença progressiva, com uma fase inicial em que o organismo manifesta resistência à acção da insulina, ocorrendo, como consequência disso, um aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas (hiperinsulinemia) com o intuito de manter o estado euglicémico (Fig. 2). Esta fase é denominada de pré-diabetes e caracteriza-se pela anomalia da glicemia em jejum e diminuição da tolerância à glicose. Ao longo dos anos, o excesso da função provoca uma falência das células β e, consequentemente, uma diminuição da secreção da insulina que, por ter uma sensibilidade diminuída nos seus receptores, resulta numa hiperglicemia. Inicia-se, assim, uma DM2 caracterizada pela disfunção das células β , pelo aumento da produção de glicose pelo fígado e pelo aumento da resistência à insulina, inicialmente no músculo esquelético (Virally e col., 2007).

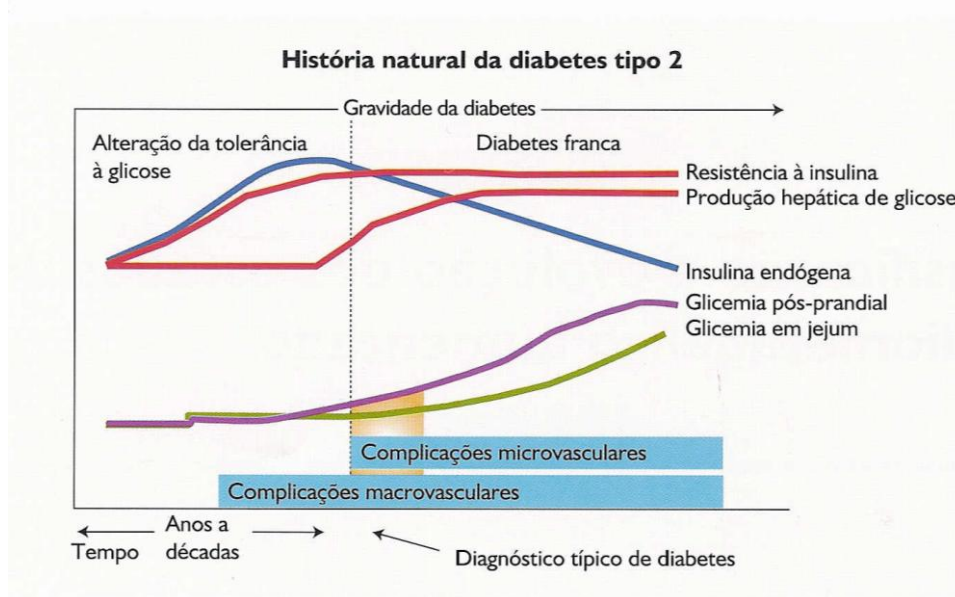


Figura 2 - Representação esquemática da história natural da DMT2 (Adaptado de DeFronzo, 1992)

A obesidade é um dos principais factores de risco para o desenvolvimento de DMT2. Um índice de massa corporal (IMC) de 31 kg/m^2 confere um risco aumentado de 40 vezes, e um $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$ equivale a um risco 90 vezes superior. Adicionalmente, a obesidade é central para outras alterações cada vez mais prevalentes, como a pré-diabetes e a síndrome metabólica, representando um risco acrescido de diabetes e doenças cardiovasculares (Day, 2007; Eckel, 2007).

Embora sendo uma desregulação metabólica típica da idade adulta (a partir dos 40 anos), a DMT2 começa actualmente a ser diagnosticada em idades mais jovens, atingindo mesmo os adolescentes, sugerindo uma relação com o aumento da obesidade. Em alguns lugares do mundo, a frequência do seu diagnóstico em pediatria tem sido superior à da DMT1 (Zimmet e col., 2001). A obesidade e o sedentarismo são factores de risco centrais para a progressão da DMT2, pois o tecido adiposo (TA) produz diversos factores, tais como ácido gordos livres (AGL) e adipocitocinas, que podem influenciar o metabolismo da glicose (Gallwitz e col., 2006). Adicionalmente, há produção de factores pró-

inflamatórios e pró-trombóticos, pelo TA, que podem criar um estado inflamatório sistémico, aumentando o risco de doenças cardiovasculares e outras patologias relacionadas. As alterações pró-inflamatórias e pró-oxidativas induzidas levam a uma promoção da insulino-resistência e da aterosclerose.

2 – Epidemiologia

A DMT2 atinge proporções de uma verdadeira epidemia, estimando-se, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), que atinja em 2030 o impressionante e preocupante número de 360 milhões de doentes em todo o Mundo (Fig. 3). Este quadro é ainda mais dramático quando constatado que nos últimos 20 anos a sua prevalência aumentou dramaticamente entre crianças e adolescentes. O crescimento da incidência/prevalência das complicações diabéticas acarretará uma diminuição da qualidade de vida dos doentes diabéticos e, necessariamente, um incremento nos custos em saúde.

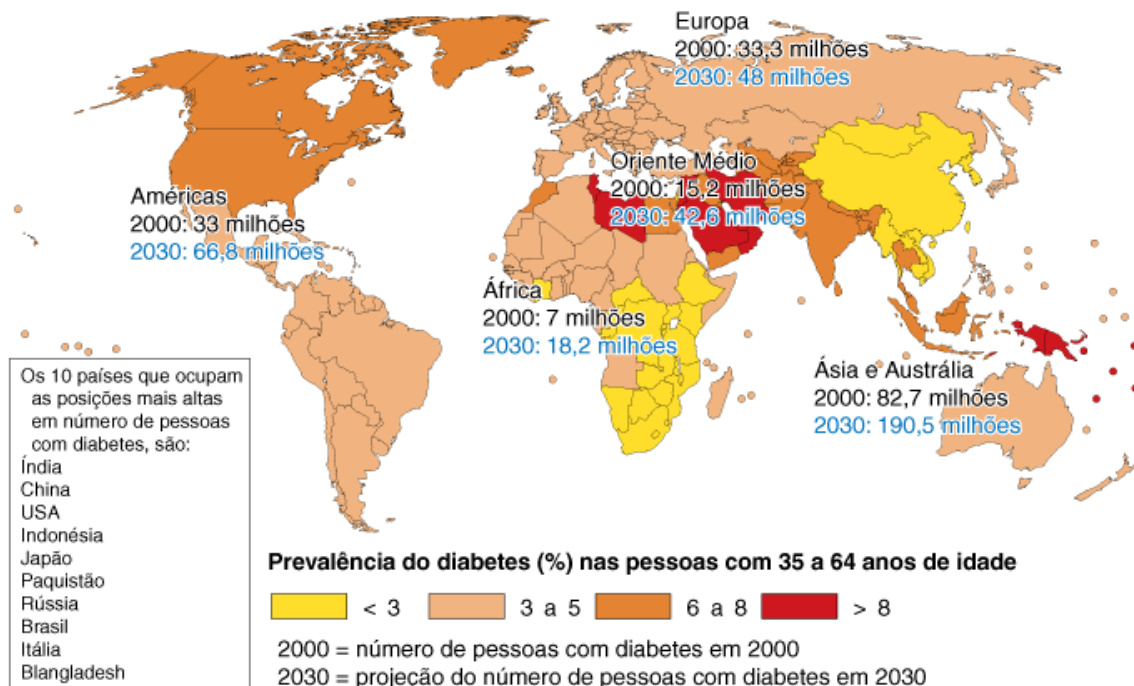


Figura 3 - Prevalência mundial de diabetes mellitus. A prevalência de diabetes em 2000 e a prevalência projectada para 2030 por região geográfica (Adaptado de Wild e col., 2004).

O aumento da diabetes parece ser, em grande parte, secundário ao aumento da obesidade. É bem conhecido o aumento significativo da obesidade nos EUA, nas últimas décadas. Como consequência, vários são os estudos que mostram como o aumento da prevalência da diabetes parece espelhar o aumento das taxas de obesidade (Mokdad e col., 2000) (Fig. 4). Embora o gráfico da fig. 4 apenas ilustre os números crescentes nos EUA, a diabetes e a obesidade são problemas graves a nível mundial.

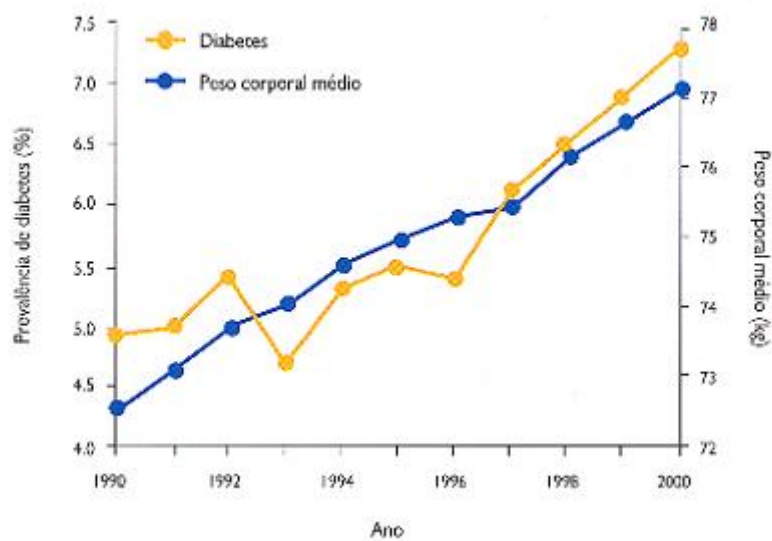


Figura 4 - Prevalência de diabetes e obesidade nos EUA desde 1990. (Adaptado de Cefalu e Cannon., 2007). O aumento da prevalência da diabetes parece espelhar o aumento das taxas de obesidade. É possível constatar que a prevalência da obesidade aumentou cerca de 61% entre 1991 e 2000. Estas observações apoiam o conceito de que o aumento de peso é um factor de risco *major* para a diabetes.

Segundo o *Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal*, 11,7% da população portuguesa é diabética, representando mais 5,2% do total em relação a 2006. O cenário torna-se ainda mais negro quando a estes números se juntam os da pré-diabetes. Com efeito, foi encontrada uma percentagem de 23,2% entre os 20 e os 79 anos, o que corresponde a 1.782.663 pessoas com pré-diabetes. Os números tornam-se realmente alarmantes, tanto mais quando é sabido que existem 2.687.698 portugueses com diabetes ou em situação de risco, o que significa mais de um quarto da população (34,9%) (Fig. 5).

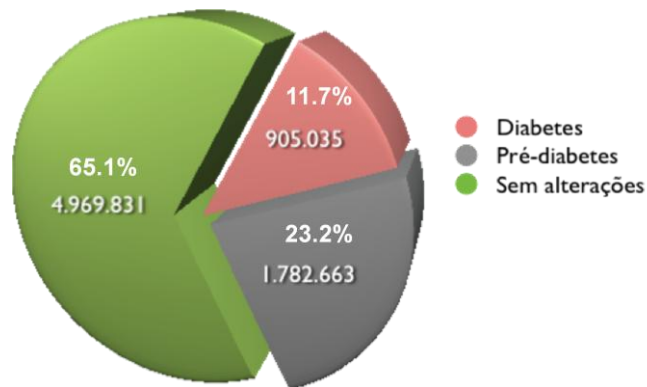


Figura 5 - Prevalência da diabetes e pré-diabetes em Portugal, no ano de 2009 (Adaptado de Sociedade Portuguesa de Diabetologia).

De acordo com resultados do estudo desenvolvido pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), através do Observatório Nacional de Diabetes, em conjunto com a Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), o Instituto de Higiene e Medicina Social da Faculdade de Medicina de Coimbra e com o apoio da Direcção Geral da Saúde (DGS), Portugal tem actualmente 905.035 diabéticos.

É de referir que a prevalência da diabetes é superior entre a população masculina, pois 14,2% dos homens portugueses têm diabetes. São também os mais velhos quem apresenta o maior número de casos. Mais de um quarto da população portuguesa entre os 60 e os 79 anos é, actualmente, diabética: 26,3%, correspondentes a 497.485 pessoas.

3 - Diagnóstico

Numa fase inicial, a DMT2 é praticamente assintomática, dificultando o seu diagnóstico. Contudo, é nesta fase que aparecem muitas das complicações associadas à doença. Por esse motivo, é importante o acompanhamento dos doentes em risco, tais como indivíduos obesos, com antecedentes familiares da doença, e mulheres que tenham manifestado a forma de diabetes gestacional (Quadro 1).

Quadro 1 - Factores de risco para DMT2.

História familiar de diabetes (*i. e.*, progenitor ou irmão com diabetes tipo 2)
Obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²)
Inatividade física habitual
Raça/etnia (p. ex., afro-americano, latino, nativo americano, asiático-americano, das ilhas do Pacífico)
BGJ ou BTG previamente identificada
História de DMG ou de parto de um bebê pesando > 4 kg (> 9 libras)
Hipertensão (pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg)
Nível de colesterol HDL < 35 mg/dℓ (0,90 mmol/ℓ) e/ou um nível de triglicéridos > 250 mg/dℓ (2,82 mmol/ℓ)
Síndrome do ovário policístico ou acantose nigricans
História de doença vascular

Nota: IMC, índice de massa corporal; BGJ, intolerância à glicose em jejum; BTG, intolerância à glicose; DMG, diabetes melito gestacional; HDL, lipoproteína de alta densidade.

(Adaptado da American Diabetes Association, 2007)

São três os critérios aceites para o diagnóstico de DM (Tabela 1):

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl. Compreende-se por glicemia ocasional aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições.
- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl. Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste noutro dia.

- Glicemia ≥ 200 mg/dl às 2h após-sobrecarga oral de 75g de glicose (PTGO) (Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2002; Engelgau e col. 2000);

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da DTM2 e de outras anomalias da regulação da glicose

Categoria	Concentração da glicose plasmática
Normal	Jejum <110 mg/dl 2 horas após sobrecarga oral <140 mg/dl
Tolerância diminuída à glicose (TDG)*	Jejum < 126 mg/dl 2 horas após sobrecarga oral ≥ 140 mg/dl e <200 mg/dl
Anomalia da glicemia em jejum (AGJ)	Jejum ≥ 110 mg/dl e <126 mg/dl
Diabetes Mellitus	Jejum ≥ 126 mg/dl ou 2 horas após sobrecarga oral ≥ 200 mg/dl ou Ocasional ≥ 200 mg/dl + sintomas clássicos

*Ou anomalia de tolerância à glicose (ATG)

É reconhecido um grupo intermediário de indivíduos em que os níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico de DMT2. São, entretanto, muito elevados para serem considerados normais (ADA, 1997). Nesses casos foram consideradas as categorias de anomalia da glicemia em jejum (AGJ) e tolerância diminuída à glicose (TDG). Estas condições que predisõem para uma manifestação da diabetes não são entidades clínicas, mas sim categorias de risco, uma vez que, quando não tratados, cerca de 7% dos indivíduos com estas anomalias progridem para diabetes em cada ano (*Diabetes Prevention Program Research Group, 2002; Tuomilehto e col., 2001*). Para além disso, anomalias na tolerância à glicose podem resultar num aumento do risco de doenças cardiovasculares (Stumvoll e col., 2005).

4 – As complicações diabéticas

Devido a um curso silencioso da doença, aliado a um diagnóstico tardio, a diabetes tem emergido como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. O seu desenvolvimento está associado a complicações quer a nível microvascular (retinopatia, neuropatia e nefropatia) quer a nível macrovascular (acidente vascular cerebral, doença coronária e enfarte agudo do miocárdio) (Fig. 6), originando sofrimento humano e gastos significativos no contexto da economia da saúde global.

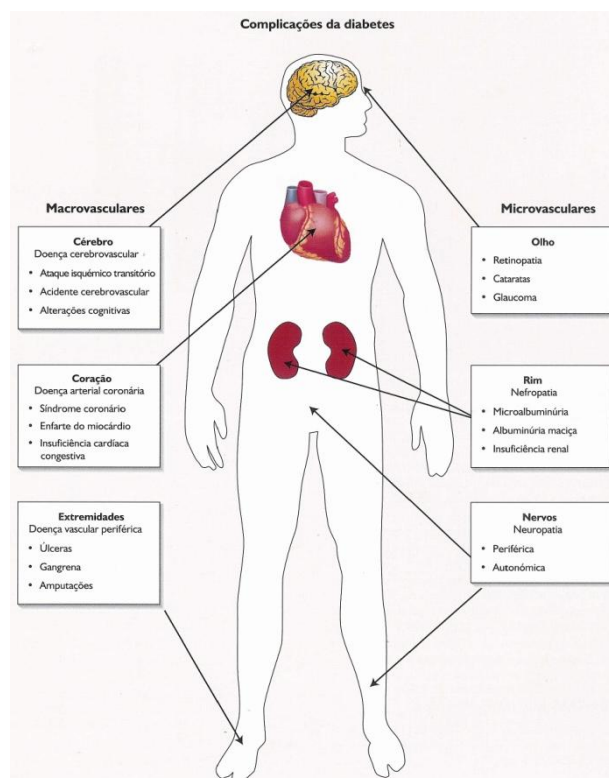


Figura 6 - Demonstração esquemática das complicações micro e macrovasculares da diabetes (Adaptado de Cefalu e Cannon, 2007).

A frequência, gravidade e progressão das complicações diabéticas relacionam-se com os níveis de hiperglicemia, as alterações metabólicas associadas, a duração da doença e a exposição a outros factores de risco e ambiente genético (Fig. 7).

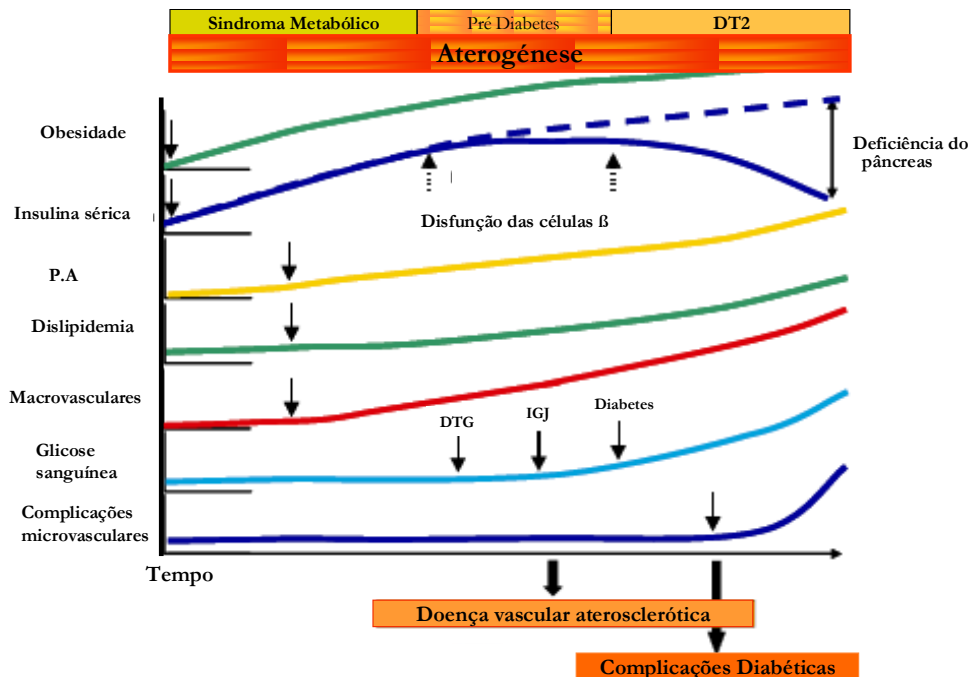


Figura 7 - Evolução da DMT2 e aparecimento das complicações diabéticas.

Relativamente às complicações macrovasculares, que são a principal causa de morte na DMT2 (representam 75% dos óbitos), observou-se que são pouco afectadas quando a intervenção terapêutica é dirigida a um melhor controlo glicémico (Juutilainen e col., 2006; *European Diabetes Epidemiology Group*, 1999). Estando a obesidade associada à DMT2, a libertação excessiva de ácidos gordos livres dá origem ao fenótipo dislipidémico típico da diabetes – (aumento de triglicéridos e de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas e diminuição de lipoproteínas de alta densidade). Associada à dislipidemia, existe ainda a hipertensão, presente em 60% dos diabéticos tipo 2, o que aumenta significativamente as taxas de enfarte do miocárdio e de acidentes vasculares cerebrais. Apesar do tratamento rigoroso da hiperglicemia não reduzir significativamente a incidência de enfarte do miocárdio e de mortalidade, a maior parte da evidência epidemiológica e fisiopatológica sugere que a hiperglicemia aumenta as taxas de eventos cardiovasculares e agrava as

consequências. De qualquer modo, a melhoria das consequências microvasculares, justifica, por si só, um esforço enérgico para se controlar rigorosamente a glicemia (Beckman e col., 2002), alertando-se uma vez mais, para o papel importante das medidas preventivas no combate à DMT2.

Dado o grande número de pessoas afectadas por pré-diabetes e síndrome metabólica, significando um risco aumentado de diabetes, vários estudos clínicos têm sido desenvolvidos no sentido de comprovar a necessidade de mudanças do estilo de vida para prevenir o aparecimento da diabetes nestas populações em risco e/ou retardar a sua progressão.

Pretende-se com este trabalho fazer uma revisão geral dos principais aspectos fisiopatológicos relativamente à patologia da DMT2, salientando-se o papel do stresse oxidativo e da inflamação na sua progressão. De igual forma, pretende-se evidenciar o papel da terapêutica não farmacológica relacionada com a modificação do estilo de vida. Serão abordados em particular os efeitos desempenhados pela prática regular de um programa de exercício físico (treino) no stresse oxidativo e na inflamação associada à síndrome diabética, dando conta dos resultados obtidos no Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental da FMUC, em trabalhos efectuados num modelo experimental de diabetes mellitus tipo 2 (rato Zucker Diabetic Fatty – ZDF) submetido a um programa de exercício físico aeróbio moderado, praticado regularmente.

II – PATOGÉNESE DA DMT2: Hiperglicemia, Insulino-Resistência e Hiperlipidemia

1- Fisiopatologia da hiperglicemia

Para entender os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelo desenvolvimento da DMT2 é necessário conhecer os processos pelos quais a glicemia é controlada.

A insulina é a hormona chave para a regulação da glicose sanguínea. A normoglicemia é mantida principalmente pelo equilíbrio entre a secreção de insulina e a eficácia das suas acções, apesar de existir também a contribuição de uma hormona de efeito contrário à insulina, a glucagina. Em jejum, a maior parte da glicose é produzida pelo fígado, sendo que cerca de metade é utilizada pelo metabolismo glicémico cerebral. A restante é captada por vários tecidos, maioritariamente o músculo e, em menor escala, o TA. Nesta situação, os níveis de insulina são baixos e não têm efeito apreciável sobre a captação muscular de glicose. O fígado normal é capaz de aumentar em quatro vezes ou mais a produção de glicose e o principal efeito dos níveis relativamente baixos de insulina é a limitação da produção hepática de glicose. Após uma refeição, a insulina é secretada em grandes quantidades, o que diminui ainda mais a captação hepática de glicose, levando a um aumento da sua captação pelo músculo e pelo TA (Stumvoll e col., 2005).

A célula pancreática normal pode adaptar-se às alterações na acção da insulina, isto é, uma diminuição da acção da insulina é acompanhada por um aumento da sua secreção pelas células pancreáticas (e vice-versa), originando uma situação de hiperinsulinismo sustentado. A adaptação das células β pancreáticas normais antecede o desenvolvimento de diabetes em muitos indivíduos resistentes à insulina. A figura 8 ilustra a relação curvilínea entre a função normal das células β pancreáticas e a sensibilidade à insulina (Stumvoll e col., 2005). Quando a adaptação das células β é insuficiente (“desvio na hipérbole”) os indivíduos irão desenvolver uma anomalia da tolerância à glicose (ATG) ou DMT2.

Na DMT2, a função das células β é inadequadamente baixa para o grau de sensibilidade de insulina e, infelizmente, agrava ao longo do tempo, pois quando a acção da insulina diminui (com o aumento da obesidade, por exemplo) o sistema tenta compensar através de um aumento da função celular. Porém, a uma certa altura, as concentrações de glicose sanguíneas em situações de jejum ou de 2h após uma carga de glicose irão aumentar ligeiramente. Este aumento agrava-se com o tempo, transformando-se num dano continuado, maioritariamente pela toxicidade da glicose, contribuindo para a falência das células β (Stumvoll e col., 2005). Assim, mesmo com uma reserva celular teoricamente ilimitada, a resistência à insulina abre o caminho para a hiperglicemia sustentável que dá origem à DMT2.

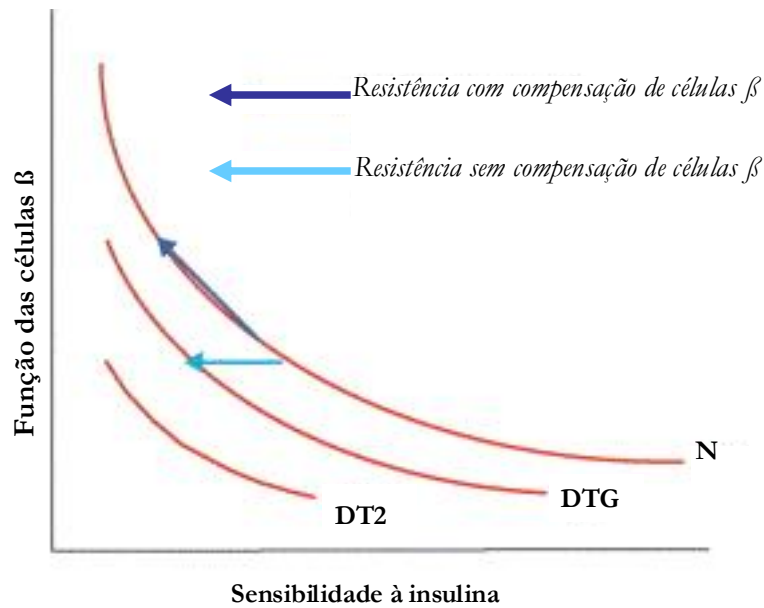


Figura 8 - Relação hiperbólica entre a função das células β pancreáticas e a sensibilidade à insulina (Adaptado de Stumvoll e col., 2005). Em indivíduos com tolerância normal à glicose (N) existe uma relação hiperbólica quase perfeita entre a função das células β e a sensibilidade à insulina. Na diminuição da tolerância à glicose (DTG) e na DT2 ocorre um desvio a essa hipérbole.

Contribuindo para a fisiopatologia da hiperglicemia, encontra-se também a produção aumentada de glicose hepática. Esta é estimulada pela glucagina que, por sua vez, é erradamente libertada devido a um defeito nas células α pancreáticas (Fig. 9). Adicionalmente, também níveis aumentados de AGL libertados pelo TA, por exemplo em caso de obesidade, estimulam o fígado a sintetizar glicose.

Assim, o aumento da glucagina e a diminuição de insulina causam um aumento da gluconeogénese hepática e, desta forma, levam a uma subida da glicemia em jejum e pós-prandial (Gallwitz e col., 2007).

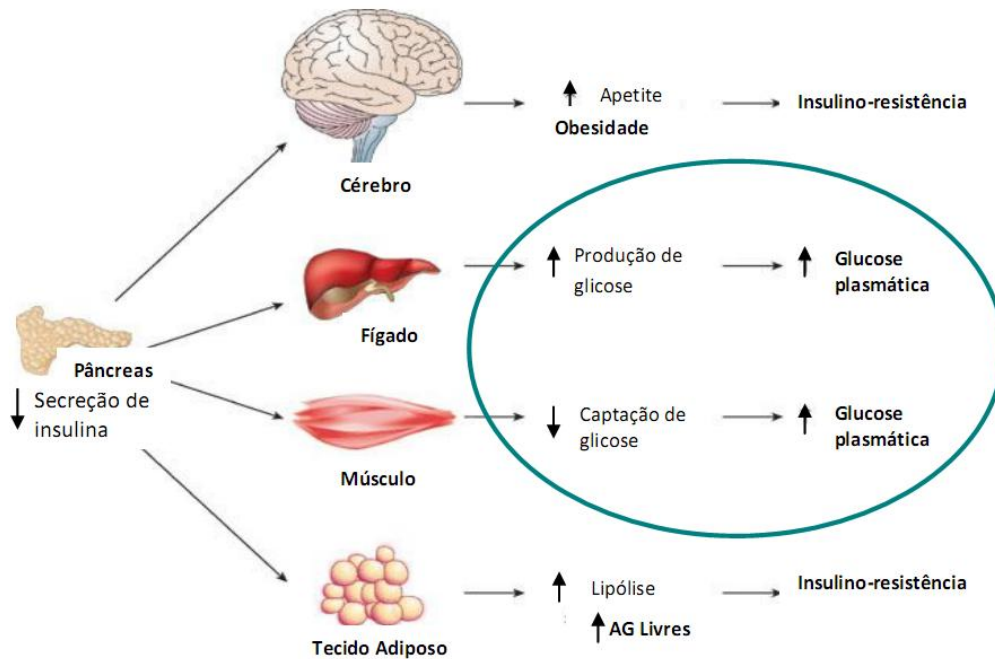


Figura 9 - Modificações primárias da DMT2. Observa-se uma diminuição dos efeitos da insulina, por insulino-resistência nos tecidos alvo, como o fígado, o músculo esquelético e o TA, e um aumento da secreção da glucagonina pelo pâncreas, aumentando a produção de glicose pelo fígado.

2 – O papel da insulina

A insulina é a maior hormona anabólica e a sua acção é essencial para o desenvolvimento e crescimento de tecidos específicos e manutenção da homeostase da glicose. Esta hormona é secretada pelas células β pancreáticas, principalmente em resposta aos níveis circulantes aumentados de glicose ($> 3,9$ mmol/l) depois de uma refeição. A sua acção ocorre em vários tecidos periféricos, incluindo o fígado, o músculo esquelético e o TA. Os seus efeitos metabólicos imediatos incluem: aumento da captação de glicose, principalmente no tecido muscular e adiposo, aumento da síntese de proteínas, ácidos gordos e glicogénio, bem como inibição da gluconeogénese, glicolise, lipólise e catabolismo das proteínas (Fig. 10).

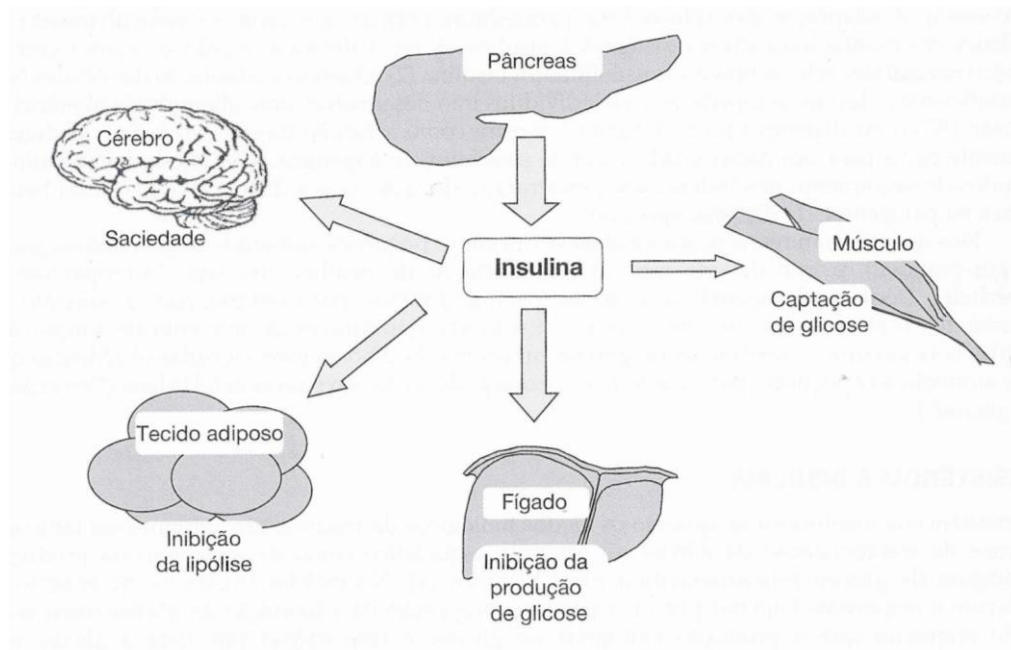


Figura 10 - Representação esquemática dos efeitos normais da insulina (Adaptado de Goldstein e Müller-Wieland, 2008). A secreção da insulina a partir do pâncreas reduz normalmente o débito hepático de glicose, aumenta a captção de glicose pelo músculo esquelético e suprime a libertação de ácidos gordos pelo TA.

No estado de jejum, os baixos níveis de insulina elevam a produção de glicose por promoverem a gliconeogenese e glicogenólise no fígado e por reduzirem a captção de glicose nos tecidos sensíveis à insulina (músculo esquelético e TA), promovendo dessa forma a mobilização dos percursos armazenados, tais como aminoácidos e ácidos gordos livres (lipólise). No período pós-prandial, a insulina libertada pelas células β tem uma acção reversa, pois inibe a glicogenólise e a gluconeogenese, aumentando a captção e utilização da glicose periférica e diminuindo a lipólise e a proteólise. Este mecanismo acaba por resultar num excesso de glicose que é convertida em glicogénio, triglicerídeos (TG) e proteínas. Portanto, quanto mais glicose chega às células do fígado, maior é a metabolização e o armazenamento como glicogénio ou a conversão em AGL. Estes são condensados sob a forma de TG nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), para o transporte no sangue e depositadas como gordura no TA (Guyton e col., 2006).

A insulina favorece um grande número de respostas metabólicas e mitogénicas através de uma rede de vias metabólicas altamente coordenadas. Assim, a sinalização intracelular da insulina começa com sua ligação a um receptor específico de membrana, uma proteína heterotetramérica com atividade tirosina-quinase intrínseca, composta por duas subunidades alfa e duas subunidades beta, denominado receptor de insulina (Patti e Kahn., 1998) (Fig. 11) Estes receptores da insulina estão expressos fundamentalmente nas células do TA, músculo esquelético e fígado. Encontram-se ainda no pâncreas, no sistema nervoso central, nos rins e nas células linfáticas (Baudler e col., 2003).

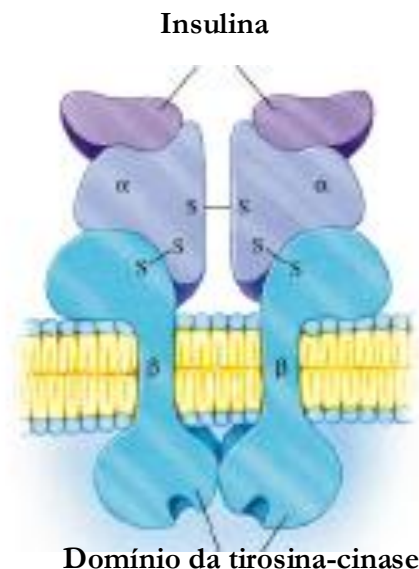


Figura 11 - A ligação da insulina ao seu receptor (Adaptado de Horton, 2002). A insulina liga-se à subunidade alfa que vai activar as subunidades beta transmembranares. As subunidades estão ligadas entre si por pontes dissulfureto (S-S).

A activação do receptor de insulina resulta em fosforilação em tirosina de diversos substratos, incluindo substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2) (Pessin e Saltiel, 2000; White, 1998). Estas proteínas IRS servem como moldes de ligação para uma variedade de proteínas de adaptação e levam à cascata de sinalização. A fosforilação das proteínas IRS cria locais de ligação para outra proteína citosólica, denominada cinase 3-

fosfatidil inositol (PI-3K), promovendo a sua activação (Backer e col., 1992). A PI-3K é importante na regulação da mitogénese, na diferenciação celular e no transporte de glicose estimulada pela insulina. A activação da PI-3K aumenta a fosforilação em serina da proteína cinase B (Akt) e isso permite o transporte de glicose no músculo e no TA, através da translocação da proteína GLUT-4 para a membrana celular (Czech e Corvera, 1999). Portanto, a activação da Akt resulta na translocação do GLUT-4 para a membrana, permitindo a entrada de glicose por difusão facilitada. Os GLUT-4 são os principais responsáveis pela captação da glicose circulante nos humanos. Portanto, a via PI3/Akt tem um importante papel nos efeitos metabólicos da insulina. O esquema resumido das etapas de sinalização da insulina envolvida na captação de glicose encontra-se apresentado na figura 12.

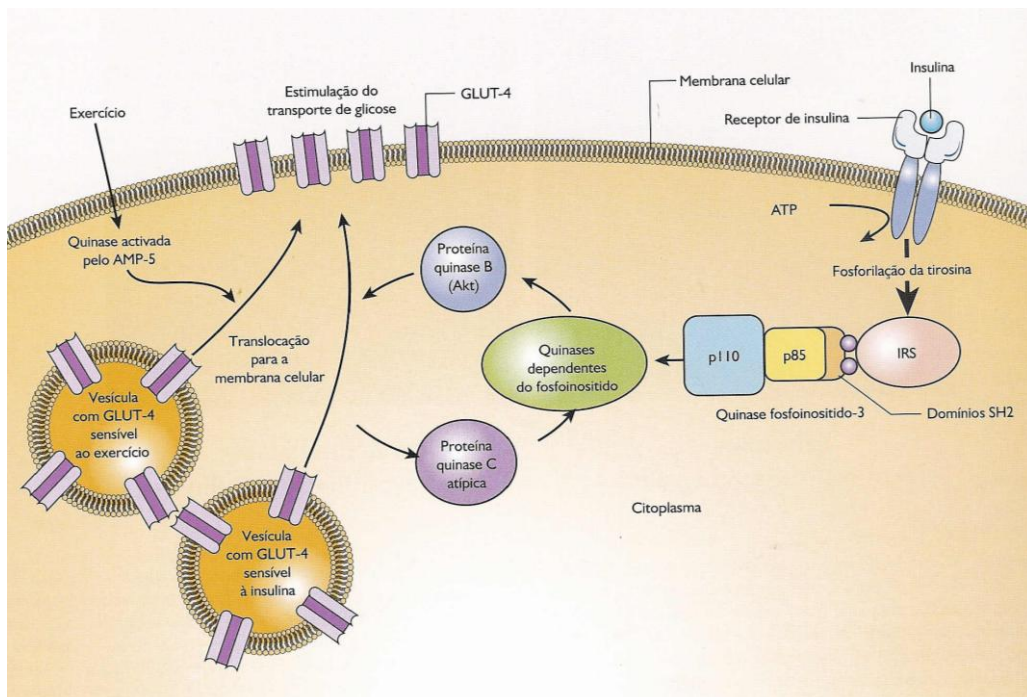


Figura 12 - Vias de sinalização da insulina que regulam o metabolismo da glicose nas células musculares e adipócitos (Adaptado de Cefalu e col., 2007).

Nos indivíduos com DMT2 verificou-se que, quer a insulina quer os seus receptores apresentam uma estrutura normal, conseqüentemente, as principais alterações que conduzem à diminuição da capacidade da insulina para a regulação metabólica e ao aparecimento da insulino-resistência ocorrem nas vias de sinalização intracelulares, após ligação ao receptor (Sesti, 2006).

2.1 - Secreção de insulina na DMT2

Como já foi mencionado, a DMT2 é definida em resultado de defeitos na secreção de insulina, na sensibilidade a ela e na função das células β . A disfunção das células inclui anomalias na pulsatilidade e na cinética da secreção de insulina, bem como anomalias na quantidade e qualidade da mesma, e perda das células β e sua evolução (Virally e col., 2007).

A secreção de insulina é estimulada pela entrada de glicose nas células β do pâncreas, através dos transportadores de glicose-2 (GLUT2). Após a sua captação, a glicose é rapidamente degradada pelo metabolismo oxidativo da glicose, levando à formação de ATP. Este está envolvido na despolarização da membrana da célula β através do quociente ADP/ATP e do receptor 1 das sulfonilureias (SUR1), que fecha os canais de potássio adjacentes (*canal potassium inward rectifier 6.2*: KIR 6.2). O encerramento dos canais de potássio leva à diminuição do potencial de membrana, o que leva à abertura de canais de cálcio dependentes da voltagem, o que induz a libertação de grânulos contendo insulina (Fig. 13).

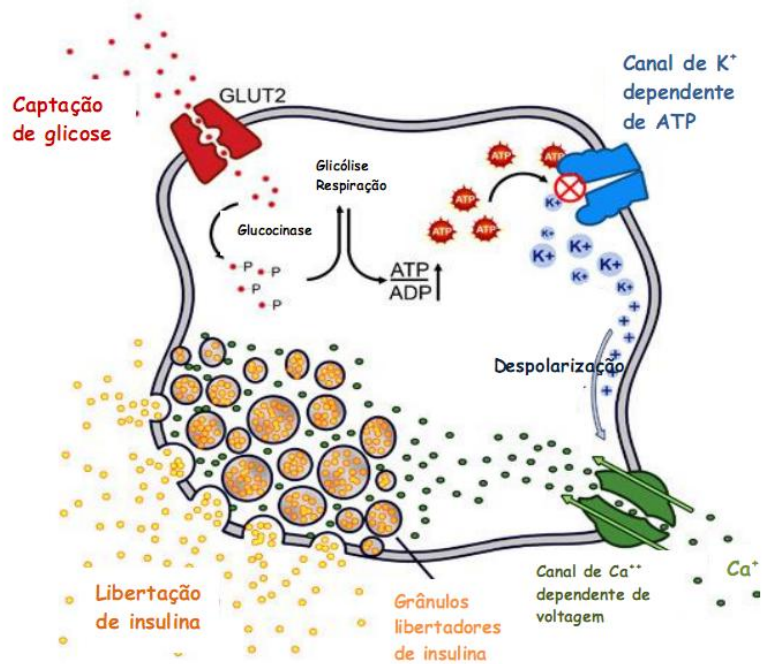


Figura 13 - Mecanismo de secreção de insulina dependente de glicose nas células β (Adaptado de Stumvoll e col., 2005).

Em indivíduos normoglicémicos, a insulina expõe variações rápidas de concentrações plasmáticas, com picos de secreção de 5 a 10 minutos e com oscilações grandes de 60 a 120 minutos. Os picos de secreção na DMT2 encontram-se reduzidos ou muitas vezes ausentes (Polonsky e col., 1988; O’Rahilly e col., 1988). Numa situação normal de estimulação, por glicose oral (refeição) ou i.v., a secreção de insulina é caracterizada por um padrão bifásico, com um primeiro pico bastante elevado de 10 minutos, seguido de uma fase mais lenta e progressiva, que permanece até ao fim da administração.

Na DMT2, os níveis plasmáticos de glicose estão elevados e conseqüentemente, também os níveis de insulina plasmática. Embora os níveis de insulina aumentem por vezes ligeiramente após uma refeição, nos doentes com DMT2 este aumento é consideravelmente inferior ao normal. Em estudos nos quais os níveis de glicose foram aumentados através de infusões de glicose (*clamps* hiperglicémicos) para níveis

comparáveis em doentes diabéticos e controlos, foi evidente que a segunda fase de secreção de insulina também diminui, embora em menor escala, presumivelmente devido a uma base genética (Pimenta e col., 1995).

Na transição do estado de jejum para o de saciedade, a fase inicial de secreção de insulina é essencial, pois suprime a produção de glicose hepática e lipólise e atravessa a barreira endotelial, onde prepara as células alvo para a acção da insulina (Luzi e col., 1989; Getty e col., 1999; Virally e col., 2007). Esta diminuição da primeira secreção tem lugar logo numa fase inicial da doença e progride com o tempo (Ratzmann e col., 1981; Virally e col., 2007). Assim, a capacidade secretória da insulina residual encontra-se 50% diminuída na fase de diagnóstico, com uma diminuição adicional de 15% nos 6 anos seguintes e tornando-se depois linear ao longo do tempo (Fig. 14) (*UK Prospective Diabetes Study Group*, 1995).

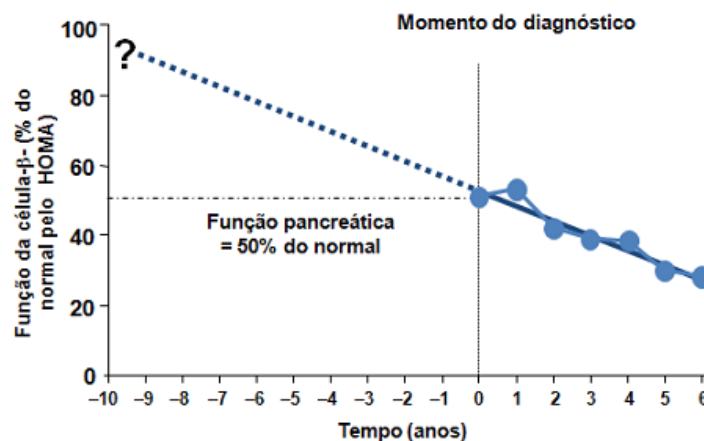


Figura 14 - Deficiência de insulina na DMT2 (*Adaptado de Virally e col., 2007*). Estudos indicam que a capacidade de secreção de insulina residual encontra-se diminuída cerca de 50% na altura do diagnóstico. Passados 6 anos esta capacidade diminui mais 15%, tornando-se linear ao longo do tempo.

Com o auxílio de alguns ensaios imunoradiométricos, identificou-se a verdadeira origem da deficiência da insulina. Através de um excesso circulante de prohormonas, como proinsulina, slip 32-33 e proinsulina 64-65, contabilizadas em mais de 40% dos peptídeos circulantes (5% em não diabéticos) (Getty e col., 1999), descobriu-se que este excesso de proinsulina é uma consequência de um defeito na biosíntese da insulina, e não da hiperestimulação das células β , uma vez que o excesso de proinsulina está ausente em estados de hiperinsulinismo secundário, como a obesidade e doenças hepáticas.

Pensa-se que, após a instalação de um estado de resistência à insulina (obesidade, inactividade física), um pâncreas que já apresente menor capacidade de secreção pode adaptar-se menos do que o normal, o que pode levar a uma diminuição da tolerância à glicose ou a diabetes. Tem sido amplamente sugerida a existência de vários mecanismos que podem agravar adicionalmente a disfunção secretória de insulina das células β , dentro os quais se encontram elevados níveis de glicose e AGL nos tecidos, respectivamente glicotoxicidade e lipotoxicidade. Também a glicosilação avançada, particularmente no gene promotor da insulina, assim como os depósitos de amilina nos ilhéus pancreáticos, representa algumas das explicações avançadas (Matsuoka e col., 1997; Höppener e col., 2000). Mais pertinente é o papel das espécies reactivas de oxigénio (ROS), produzidas em excesso numa diabetes não controlada, e responsáveis pela apoptose das células β (Butler e col., 2003).

2.2 - Insulino-resistência

A insulino-resistência (IR) ou resistência à insulina é definida como um estado clínico no qual níveis normais ou elevados de insulina originam uma resposta biológica alterada. Especificamente, a capacidade da insulina em aumentar a captação da glicose, suprimir a lipólise e diminuir a neoglicogênese hepática em tecidos periféricos, como o fígado, o músculo esquelético e o TA, está diminuída. O resultado é o desenvolvimento de um hiperinsulinismo “mantido”, o que requer a capacidade adaptativa e de reserva das células β pancreáticas, surgindo então a hiperglicemia quando esta falha.

Enquanto os níveis de glicose aumentam, a intolerância à glicose e a DMT2 evoluem. Desta forma, é possível desenhar um espectro contínuo de sensibilidade à insulina, indo de uma resposta normal de insulina até a uma insulino-resistência severa (Jellinger, 2007).

Na DMT2, a produção hepática de glicose é menos suprimida, e a utilização de glicose periférica é menos estimulada pela insulina, indicando que tanto o fígado como os tecidos periféricos e o TA são responsáveis pela resistência à insulina. Esta resistência nestes tecidos não é tanto o resultado de uma diminuição do receptor de insulina, mas sobretudo do defeito na sua via de sinalização.

Como resultado do avanço de novas tecnologias, tornou-se possível a identificação *in vivo* de todos os passos celulares defeituosos no músculo esquelético na DMT2. Desta forma, tornou-se claro que a resistência à insulina no músculo esquelético é uma consequência de um defeito no transportador de glicose dependente da insulina. Este

defeito é despoletado por uma inibição da fosforilação do substrato receptor de insulina (IRS), acabando por induzir uma diminuição da associação do IRS com a subunidade regulatória (p85) da fosfatidilinositol-3 cinase (PI-3K) e uma diminuição da cascata de sinalização responsável pela estimulação do transportador de glicose. O transportador de glicose é um passo do metabolismo da glicose no músculo esquelético, e a sua estimulação em resposta à insulina resulta na translocação de transportadores de glicose (GLUT4), localizados nas membranas das vesículas intracelulares e que se dirigem para a membrana plasmática, para a libertação de glicose (Arner, 2003) (Fig. 15).

Na DMT2, a estimulação do transportador de glicose em resposta à insulina encontra-se reduzida até 50% no músculo esquelético, assim como a concentração de GLUT4 se encontra modestamente diminuída (Virally e col., 2007).

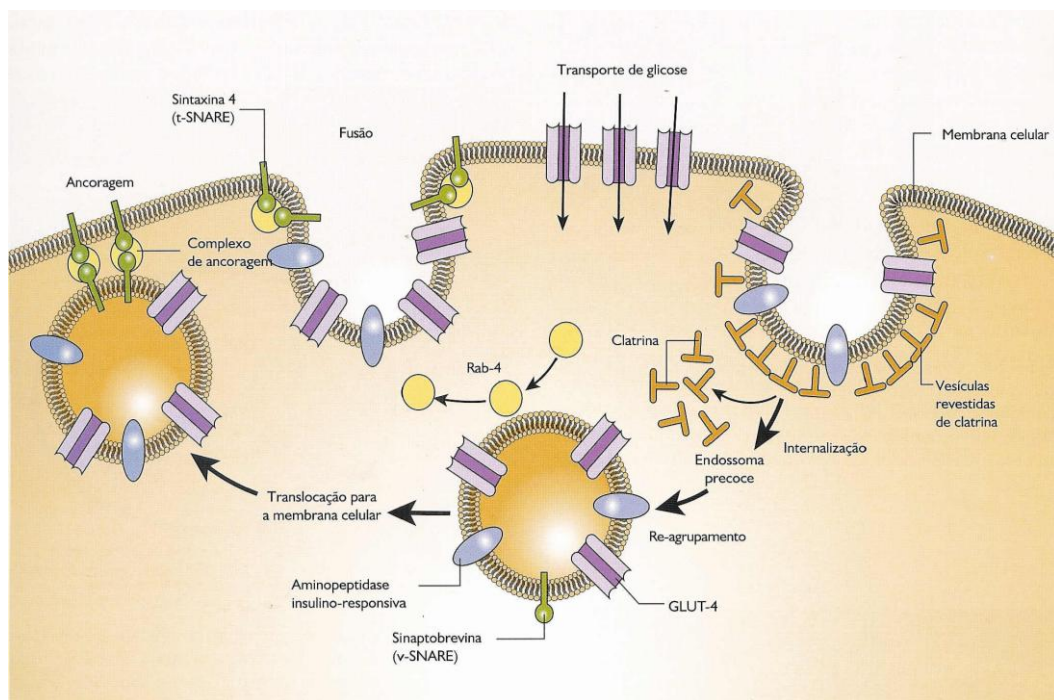


Figura 15 - Mecanismos envolvidos na translocação dos transportadores de glicose GLUT-4 para o interior das células musculares e adipócitos (Adaptado de Cefalu e col., 2007).

3 – A glicotoxicidade

A resistência à insulina é expressa primeiramente no músculo e no TA, enquanto os outros tecidos, numa fase inicial, ainda mantêm a sua sensibilidade à insulina. A hiperinsulinemia compensatória necessária para manter a homeostase da glicose tem algum impacto negativo em tecidos que permanecem sensíveis à insulina. Assim, a diferenciada resistência à insulina e, conseqüentemente, a hiperglicemia, resultam numa toxicidade observada em algumas síndromes clínicas associadas à insulino-resistência (Jellinger, 2007).

Quando as células são expostas a níveis anormalmente elevados de glicose, elas são dotadas da capacidade de reduzir o transporte de glicose para o citoplasma, mantendo assim as concentrações internas de glicose a níveis próximos dos normais. Contudo, algumas células não são munidas de rapidez suficiente para diminuir este transporte, o que leva a níveis elevados de glicose dentro da célula. A hiperglicemia crónica é considerada responsável pelo desenvolvimento progressivo das complicações microvasculares específicas: da retinopatia diabética, com potencial cegueira, da nefropatia diabética, que pode conduzir a insuficiência renal, e/ou da neuropatia diabética, com risco de ulcerações nos pés, amputações, artropatia de Charcot e dos sinais de disfunção autonómica, incluindo disfunção sexual. Responsabiliza-se ainda a hiperglicemia crónica pela disfunção progressiva das células β com agravamento da resistência à insulina e aparecimento de insulinopenia relativa.

Por sua vez, uma hiperglicemia mantida provoca a diminuição da acção da insulina ao nível dos tecidos periféricos, através da diminuição da síntese e actividade do transportador da glicose 4 (GLUT4), responsável pela entrada de glicose no músculo (e outros), por acção da insulina. A hiperglicemia interfere igualmente na supressão da

produção hepática da glicose pela insulina, na medida em que compromete a activação da glucocinase (Postic e col., 1993).

Os níveis elevados de glicose podem provocar, num indivíduo diabético tipo 2, por estimulação de citocinas inflamatórias e de moléculas de adesão celular e por inibição da função leucocitária, uma inflamação vascular e, conseqüentemente, dano ao nível do sistema imunitário (Ling e col., 2005).

Através da produção excessiva de radicais livres de oxigénio (como o superóxido) em vários tecidos, a hiperglicemia também culmina num dano funcional e apoptose de células. A título de exemplo, nas células endoteliais, o stresse oxidativo pode activar várias vias de dano microvascular, o que sugere que a hiperglicemia pode ter um papel no desenvolvimento e progressão da aterosclerose (Jellinger, 2007).

Em conclusão, a hiperglicemia induzida pela IR encontra-se associada à produção de ROS que causam, subseqüentemente, o dano de alguns componente celulares como lípidos, proteínas ou DNA e, por sua vez, estes danos encontram-se associados a um aumento da resistência à insulina.

4 - Dislipidemia

A dislipidemia na DMT2 e na síndrome metabólica é caracterizada por uma hipertrigliceridemia, excessiva lipemia pós-prandial, baixas concentrações de colesterol-HDL e elevadas de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (col-LDL). Esta tríade lipídica aterogénica contribui para um risco significativamente mais elevado de aterosclerose e doença cardiovascular (Marshall, 2000).

Numa situação normal a insulina inibe a lipólise no TA, diminuindo os níveis de AGL. Na presença de resistência à insulina, verifica-se um aumento do fluxo de ácidos

gordos livres a partir do TA para o fígado, como resultado de uma diminuição da inibição da lipase hormono-sensível. Os AG estimulam o aumento da produção e secreção hepáticas de lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL), que também aumentam com a resistência à insulina e a hiperinsulinemia (Fig. 16). O aumento do débito hepático de VLDL mantém-se no estado pós-prandial e compete com os TG exógenos transportados pelos quilomicrons pela lipoproteína lipase. Como resultado, verifica-se uma acumulação de lipoproteínas ricas em TG e um prolongamento da lipemia pós-prandial. A lipemia estimula o aumento da transferência de lípidos através da proteína de transferência de ésteres de colesterol (*CETP*), que substitui os TG por ésteres de colesterol entre lipoproteínas ricas em TG e lipoproteínas de alta densidade. Como resultado, as LDL e as HDL tornam-se ricas em TG e tornam-se substratos da lipase hepática (HL) que hidrolisa os TG, produzindo LDL pequenas e densas e HDL pequenas e densas.

As LDL pequenas e densas são altamente aterogénicas dado terem maior probabilidade de formar LDL oxidadas e de serem mais lentamente removidas da circulação. As HDL pequenas e densas são catabolizadas mais rapidamente do que os restantes tipos de HDL, o que leva a concentrações plasmáticas mais baixas de HDL (Rashid e col., 2003). As baixas concentrações de colesterol HDL são um forte factor preditivo do risco vascular na diabetes, do mesmo modo do que na população geral (Aronson e col., 1997). Adicionalmente, as HDL pequenas e densas não são capazes de captar colesterol dos tecidos e de o transferir para o fígado de forma tão eficiente como as HDL de maior dimensão (Sheperd., 2005) (Fig. 17).

III – OBESIDADE E INFLAMAÇÃO NA FISIOPATOLOGIA DA DMT2

A obesidade é um distúrbio crónico frequente, caracterizado por um excesso de gordura corporal. Esta condição aumenta o risco de desenvolvimento de um conjunto de consequências adversas para a saúde humana, desde distúrbios metabólicos, nos quais se inclui a DMT2, complicações cardiovasculares, até distúrbios do sistema locomotor, entre outros. Adicionalmente, a obesidade limita a qualidade de vida subjectiva dos indivíduos afectados e sabe-se que diminui a esperança de vida (WHO, 2000).

O diagnóstico de obesidade baseia-se no índice de massa corporal (IMC), que se correlaciona de forma razoável com a massa gorda corporal ($r=0,4-0,7$). A classificação actual de peso corporal de acordo com a OMS baseia-se no IMC, e fornece aos clínicos um mecanismo de identificação dos doentes com risco aumentado de complicações associadas à obesidade (Quadro 2). Está bem estabelecido que os indivíduos considerados obesos ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$) têm um risco muito mais elevado de mortalidade cardiovascular do que os considerados apenas com excesso de peso (IMC entre 25 e 29,9) (Klein e col., 2002) (Fig. 18).

Quadro 2 - Risco de doença associado ao IMC.

	Classe de obesidade	IMC (kg/m ²)	Risco
Subnutrição		< 18,5	Aumentado
Normal		18,5–24,9	Normal
Excesso de peso		25,0–29,9	Aumentado
Obesidade	I	30,0–34,9	Elevado
	II	35,0–39,9	Muito elevado
Obesidade extrema	III	≥ 40	Extremamente elevado

Riscos adicionais (1) circunferência abdominal > 40 polegadas nos homens e > 35 polegadas nas mulheres; (2) aumento de peso > 5 kg desde 18-20 anos de idade; (3) fraca capacidade aeróbica; e (4) descendência sul-asiática

(Retirado de Klein e col., 2002).

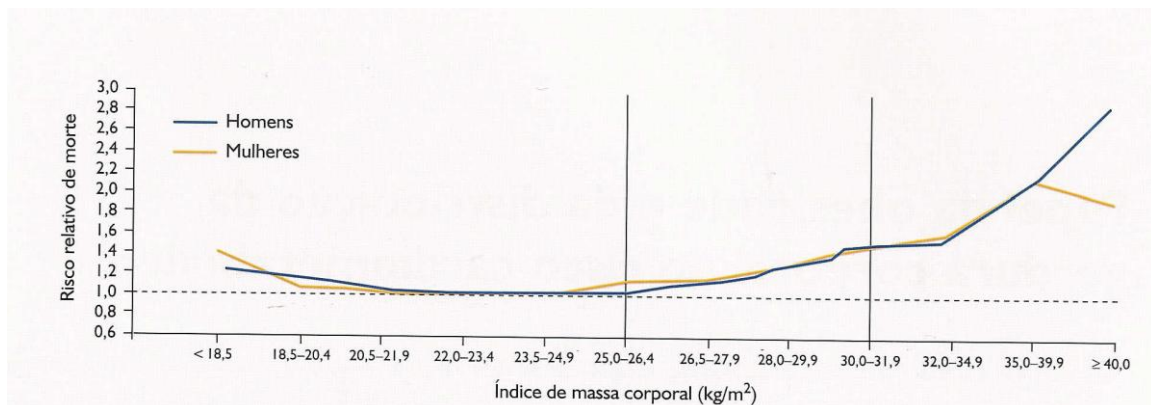


Figura 18 - Relação entre o IMC e a mortalidade cardiovascular em 302.233 homens e mulheres adultos que nunca fumaram nem tiveram doenças anteriores (Retirado de Calle e col., 1999). As linhas verticais indicam os valores de *cut-off* para excesso de peso e obesidade em função de valores de IMC entre 25-29,9Kg/ m², respectivamente.

A prevalência da obesidade atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo e a sua taxa continua a aumentar. De acordo com a OMS estima-se que mais de 1 bilhão de adultos em todo o mundo têm excesso de peso e que pelo menos 300 milhões são considerados obesos (Smyth e Heron, 2006). Muitos factores contribuem para este aumento, mas de entre os factores *major* incluem-se o estilo de vida sedentário, o consumo de dietas

calóricas ricas em gordura e a urbanização crescente. Nos EUA, os últimos estudos epidemiológicos confirmaram o aumento marcado de obesos, especialmente acentuado a partir de 1978, atravessando, de forma mais ou menos generalizada todos os grupos sociais e étnicos (Kuczmarski e col., 1994). Os dados mais recentes, derivados do NHANES III (1988-94; *Third National Health and Nutrition Examination Survey*) demonstraram que cerca de 59,4% dos homens e 50,7% das mulheres têm sobrecarga ponderal (excesso de peso) e que cerca de 20% dos homens e 25% das mulheres são obesos. Esta prevalência deriva, essencialmente, do maior número de jovens adultos com excesso de peso e é mais elevada nos negros, nos hispânicos e, de uma forma geral, nas populações com menor nível educacional e social (Seidel, 1998).

Na Europa, a partir dos dados do estudo MONICA (Kuczmarski e col., 1994), 10-20% dos homens e 15-25% das mulheres são obesos; mais de metade dos europeus, entre os 35 e os 65 anos, têm excesso de peso e este número é, sobretudo, mais acentuado entre os homens com um padrão de distribuição mais homogéneo, quando comparados com o das mulheres e entre as populações da Europa de Leste. Em Portugal, de acordo com o Inquérito Nacional de Saúde (1998), o número de indivíduos com sobrecarga ponderal ($IMC > 25\text{Kg/m}^2$) atinge quase metade da população, dos quais 850.000 adultos são obesos (Dias e Pereira, 1998), o que, naturalmente, condiciona custos directos e indirectos muito elevados (Pereira e col., 1999).

1 - A Obesidade como factor de risco para a DMT2

Existe um forte conjunto de evidências com base em dados clínicos que demonstram uma relação estreita entre a massa gorda corporal e o risco de diabetes. Em contraste com outros distúrbios metabólicos associados à obesidade, o risco de diabetes começa a aumentar ainda no limite superior do normal do IMC. No *Nurses Health Study*, as mulheres que se encontravam no limite superior do normal, com um IMC entre 23,0 e 24,9 Kg/m², tiveram um risco quatro a cinco vezes superior de desenvolvimento de diabetes durante um período de observação de 14 anos comparativamente com mulheres com um IMC < 22 kg/m² (Colditz e col., 1995). Nas mulheres com um IMC entre 29,0 e 30,9 Kg/m² o risco de diabetes foi 27,6 vezes superior ao do grupo de referência com mulheres magras. Quase dois terços dos casos de diabetes recém-diagnosticada corresponderam a mulheres obesas na altura do diagnóstico (Colditz e col., 1995). O *Health Professionals Study* apresentou resultados idênticos para uma população masculina (Chan e col., 1994).

Os riscos para a saúde associados à obesidade, e em particular à diabetes, dependem não só do grau e duração da diabetes, mas do padrão de distribuição da gordura corporal. Os depósitos viscerais de gordura aumentados, que podem facilmente ser quantificados através da medição da circunferência abdominal, estão intimamente relacionados com os distúrbios metabólicos. Num estudo realizado em indivíduos do sexo masculino, o padrão abdominal de distribuição da gordura corporal foi um factor de risco independente para a DMT2 (Ohlson e col., 1985). Especialmente nos graus ligeiros de excesso de peso, o padrão de distribuição da gordura é um forte factor preditivo do risco de diabetes e síndrome metabólica. Uma circunferência abdominal superior a 80 e a 88 cm nas mulheres caucasianas e a 94 e a 102 cm nos homens caucasianos associa-se a um risco moderadamente elevado e muito elevado, respectivamente, de complicações metabólicas

(WHO, 2000). Deste modo, a circunferência abdominal deve fazer parte da avaliação de rotina do risco de diabetes. Outras medidas mais específicas da massa gorda visceral incluem a tomografia computadorizada, a RM nuclear e, com algumas limitações, a DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) (Jebb e Elia, 1993).

2 - Obesidade, ácidos gordos livres e inflamação na DMT2

Estando a obesidade associada à DMT2, a libertação excessiva de ácidos gordos livres dá origem ao fenótipo dislipidémico típico da diabetes – aumento de triglicédeos (TG) e de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-ox) e diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Este aumento de lípidos circulantes pode ser responsabilizado pela relação observada entre a obesidade e a insulino-resistência, num processo denominado lipotoxicidade (Fig. 19). Nestas circunstâncias, os níveis de ácidos gordos livres (AGL) circulantes cronicamente elevados conduzem a uma sobrecarga hepática e muscular de TG que, em conjunto com aqueles, concorrem para a inibição da acção da insulina.

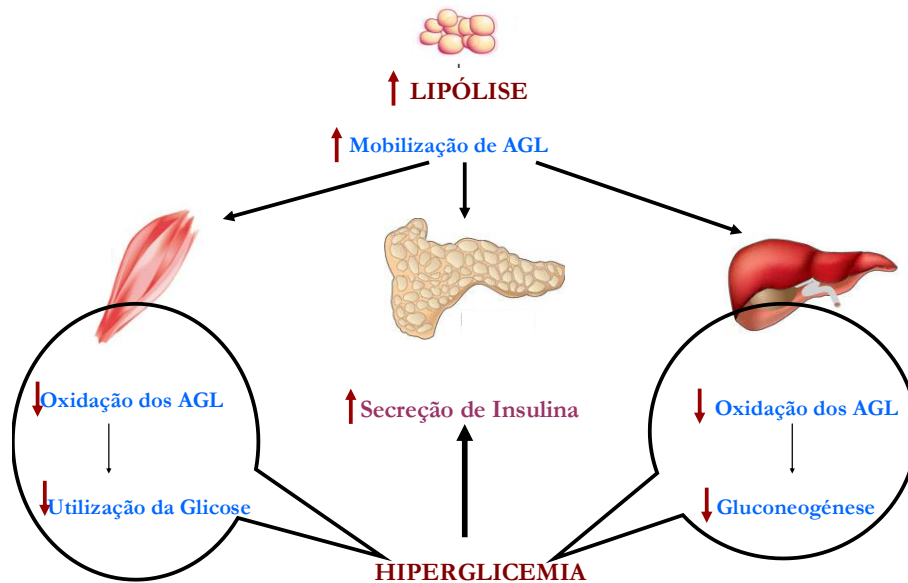


Figura 19 - Representação esquemática da lipotoxicidade. No estado de hiperglicemia a mobilização de AGL induz um aumento da sua oxidação ao nível do músculo e fígado, com uma menor utilização de glicose no primeiro e gluconeogénese hepática, provocando hiperglicemia.

A distribuição no TA tem sem dúvida um impacto maior na sensibilidade à insulina. Na verdade, a acumulação de gordura na víscera abdominal encontra-se bastante associada com a IR, independentemente da obesidade total. Isto deve-se ao facto da gordura visceral ser, aparentemente, muito mais reactiva às catecolaminas, com conseqüente aumento da lipólise, e muito mais resistente aos efeitos antilipolíticos da insulina. Além disso, na gordura visceral, a libertação de AGL pelo adipócito não é completamente inibida no período pós-prandial e continuam, por isso, a serem drenados para a circulação portal e sistémica, podendo interferir no metabolismo muscular e contribuir para a hiperinsulinemia e para o agravamento da hiperglicemia e da hiperlipidemia pós-prandial (Fig. 20).

Adicionalmente, este número elevado de AGL nas células de alguns tecidos origina também uma perturbação da redistribuição do substrato do receptor da insulina-1 (IRS-1) e de fosfatidil inositol-3 cinase (PI-3K) e uma redução da translocação de GLUT4 para a membrana plasmática, originando resistência à captação de glicose estimulada por insulina, no músculo, no TA e no fígado (Virally e col., 2007) (Fig. 21).

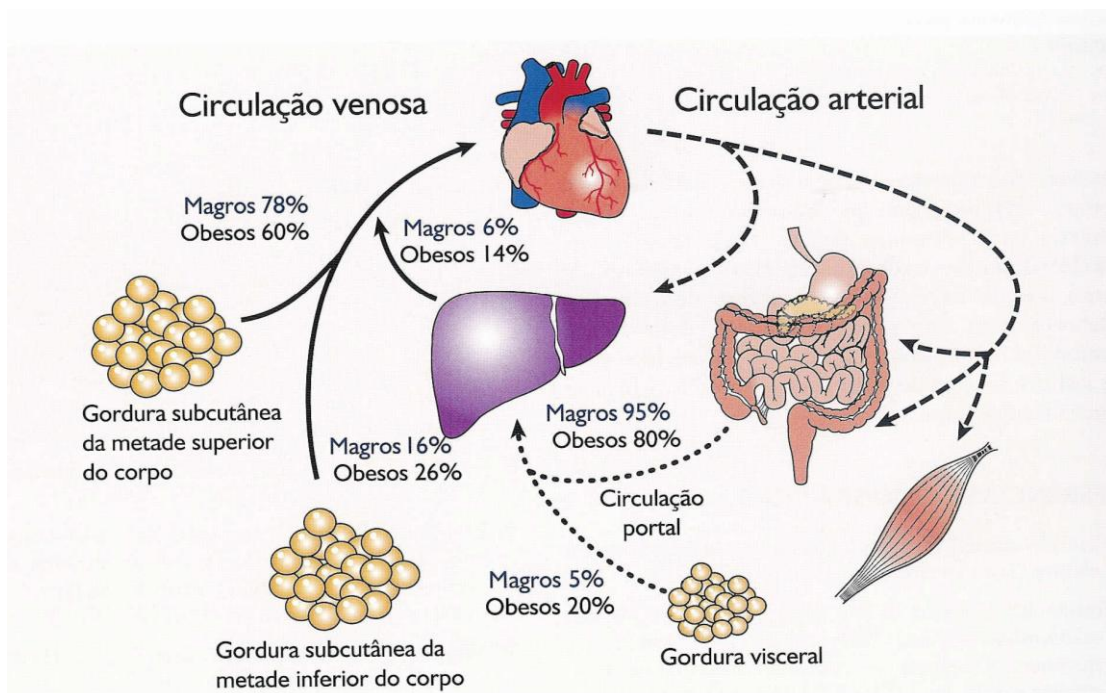


Figura 20 - Associação entre excesso de gordura visceral e a resistência à insulina e a outras comorbilidades (Adaptado de Klein, 2004). Este esquema demonstra as concentrações relativas aproximadas de AGL libertados dos depósitos de gordura subcutânea da metade inferior e superior do corpo e dos tecidos esplâncnicos para a circulação venosa sistêmica e dos AGL libertados da gordura visceral e da circulação arterial sistêmica para a circulação portal em indivíduos magros e obesos.

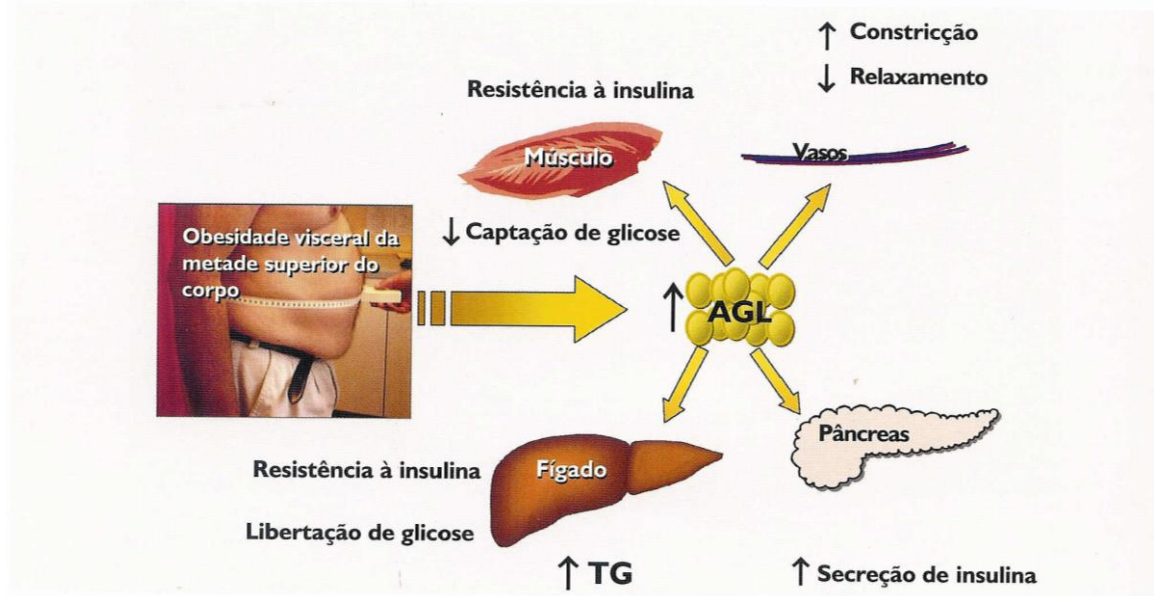


Figura 21 - Relação entre a obesidade e a resistência à insulina (Adaptado de Cefalu e col., 2007).

A obesidade é caracterizada por elevados níveis de AGL, o que ocorre também na fase aguda do processo inflamatório. A acumulação de gordura no TA estimula a invasão dos macrófagos nestas células que, por activação da via do NF-kB, aumenta a expressão de moléculas de adesão celular, assim como o bloqueio de uma via de sinalização da insulina, aumentando assim a IR (Hotamisligil e col., 1995).

O TA actua, não apenas como um reservatório passivo de armazenamento de energia, mas também como órgão endócrino importante (Kershaw e Flier, 2004). O TA, mais especificamente a zona visceral, tem a capacidade de secretar várias substâncias com actividades parácrinas e autócrinas (Fig. 22). Este tecido segrega substâncias chamadas adipocitocinas, uma grande família de moléculas com um papel importante a nível metabólico.

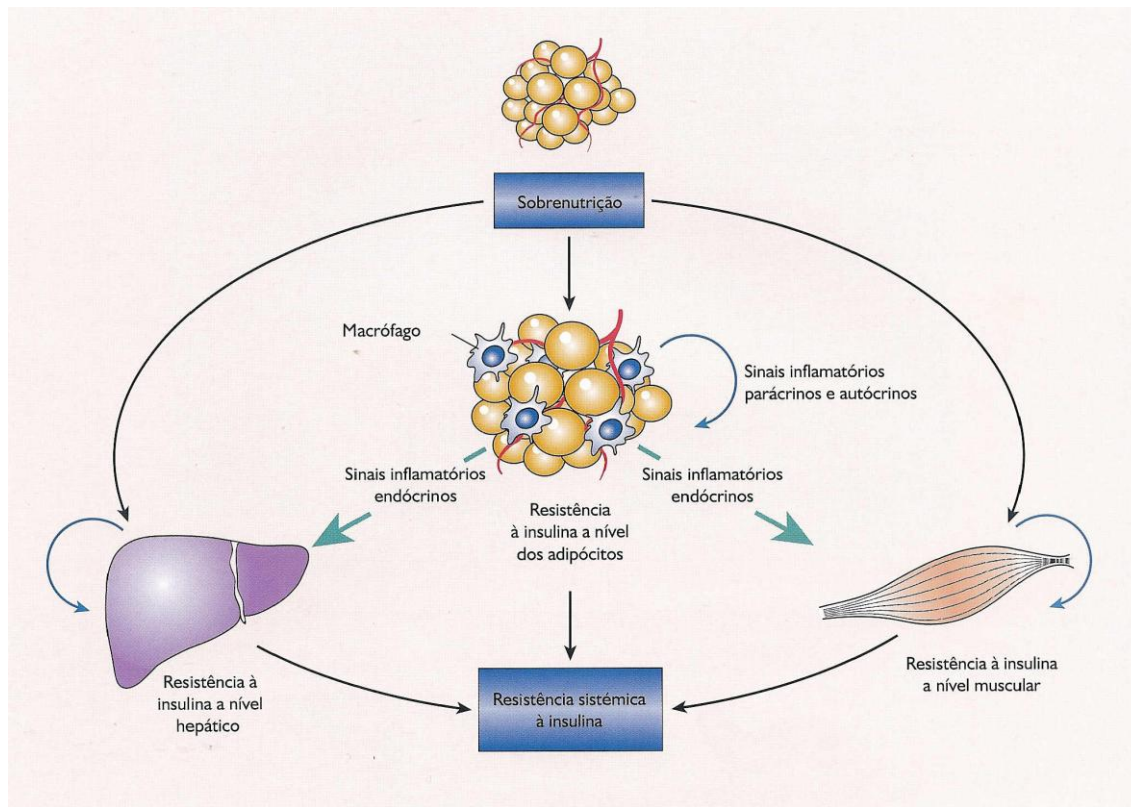


Figura 22 - Desenvolvimento da IR na inflamação induzida pela obesidade (Adaptado de Luca e Olefsky, 2006). Nos estados de obesidade, o TA encontra-se num estado constante de stresse metabólico, o que resulta na activação de uma resposta de stresse e inflamatória, levando à acumulação de macrófagos. Neste estado, os adipócitos libertam citocinas, adipocitocinas e AGL que podem actuar de forma parácrina ou autócrina amplificando o estado pró-inflamatório a nível do TA e causar uma IR localizada. O TA também actua como órgão endócrino através do qual estas citocinas, adipocitocinas e AGL viajam para o fígado e músculo e podem diminuir a sensibilidade à insulina

As adipocitocinas têm a capacidade de induzir a IR, a inflamação, a dislipidemia e a disfunção endotelial, associados à síndrome metabólica e aterosclerose. Porém, algumas delas, como as adiponectinas, têm efeitos protectores. Assim, tornou-se evidente que tanto o tecido adiposo visceral como os macrófagos infiltrados têm a capacidade de secretar citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), a proteína C-reativa (PCR) e o factor de crescimento transformante- β (TGF- β) e, com especial importância, o factor de necrose tumoral- α (TNF- α) onde a sua secreção no TA, e também no músculo e no fígado de obesos viscerais é bastante elevada (Fulop e col., 2006; Mlinar e col., 2007) (Fig. 23).

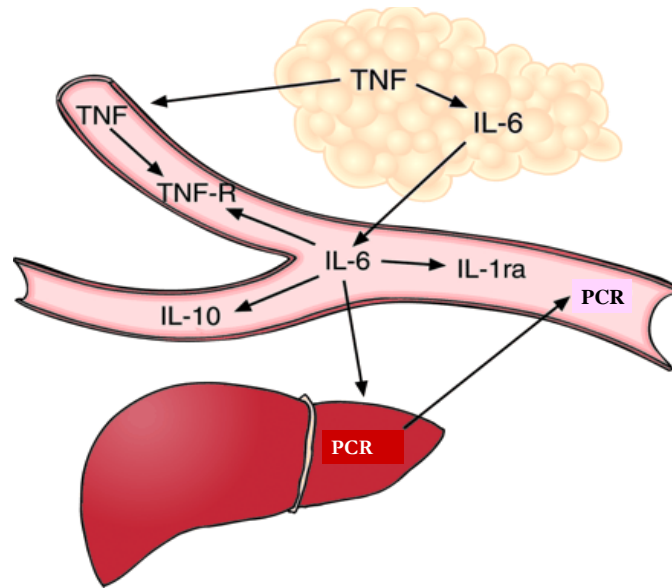


Figura 23 - Inflamação sistêmica subcrônica (Adaptado de Petersen e Pedersen, 2005). A citocina TNF- α é produzida no TA, estimula a produção de IL-6 no TA e nas células mononucleadas. A IL-6 aumenta os níveis sistêmicos do antagonista do receptor da IL-1 (IL-1ra), do receptor do TNF (TNF-R), IL-10 e proteína C reactiva (PCR).

O TNF- α , em particular, é uma chave moduladora do metabolismo dos adipócitos, com um papel directo nos processos mediados pela insulina, a homeostase da glicose e o metabolismo dos lípidos. O TNF- α regula a expressão da lipoproteína lipase (LPL), da proteína transportadora de AG (FATP) e da acetil CoA síntase (ACS), de modo a inibi-las, e activando a lipólise, contribuindo para o aumento de AGL e desenvolvimento da IR (Arner, 2003).

Desta forma, torna-se evidente que o aumento da produção de TNF- α no TA pode explicar a ligação entre a obesidade e a IR, tendo um papel importante no desenvolvimento da DMT2, sendo que a resposta inflamatória induzida pela obesidade acentua a IR (Fig. 24). Esta citocina modula também a expressão e produção de adipocitocinas, de forma a aumentar a formação de leptina (um modulador da oxidação de AG no músculo) e do inibidor do activador de plasminogenio-1 (PAI-1), e diminuindo a de adiponectina (Arner, 2003; Fulop e col., 2006).

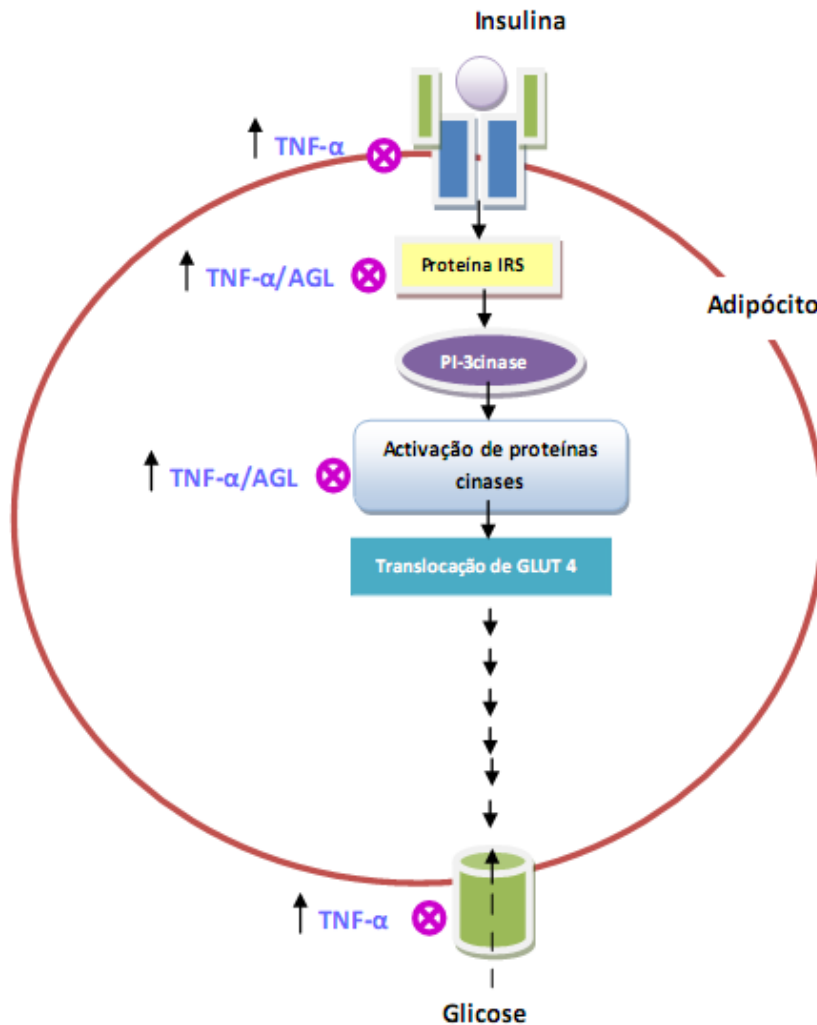


Figura 24 - Influência do TNF- α na insulino-resistência (Adaptado de Arner, 2003). Alguns factores libertados pelos adipócitos, como o TNF- α , a IL-6 e os AGL, parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina, nos adipócitos, por inibição da via de sinalização.

A adiponectina é umas das mais importantes adipocitocinas com actividades anti-diabéticas, anti-inflamatórias e anti-aterosclerótica (Matsuda e col., 2002) e, tal como o TNF- α , tem também um papel regulador na homeostase dos lípidos e da glicose (Berg e col., 2002).

A hipoadiponectinemia tem sido relacionada com a insulino-resistência e com a DMT2. Com efeito, os ratinhos com deficiência em adiponectina desenvolvem resistência à insulina, intolerância à glicose e apresentam níveis aumentados de ácidos gordos não esterificados. Este dismetabolismo é resultado da diminuição do afluxo de ácidos gordos

não esterificados, de um aumento da oxidação dos ácidos gordos e de uma redução da produção de glicose ao nível do fígado.

Ao nível do músculo, a adiponectina estimula a utilização de glicose e a oxidação dos ácidos gordos (Kershaw e Flier, 2004). A melhoria da sensibilidade à insulina poderá fazer-se através de um eixo que envolve a estimulação da fosforilação do receptor da insulina, a activação da cinase do AMPK e a modulação da actividade do factor NF- κ B (Kershaw e Flier, 2004; Yamauchi e col., 2002; Combs e col., 2001).

Em conclusão, os AGL promovem uma IR que, por sua vez, estimula uma maior quantidade de AGL. Estes AGL induzem a produção de citocinas pelo TA, resultando numa inflamação que acentua o desenvolvimento da IR, tornando-se num “ciclo vicioso”. Estas evidências sugerem que a obesidade é um estado inflamatório que contribui para a IR, ambos mediados por AGL e adipocitocinas (Fulop e col., 2006) (Fig. 25).

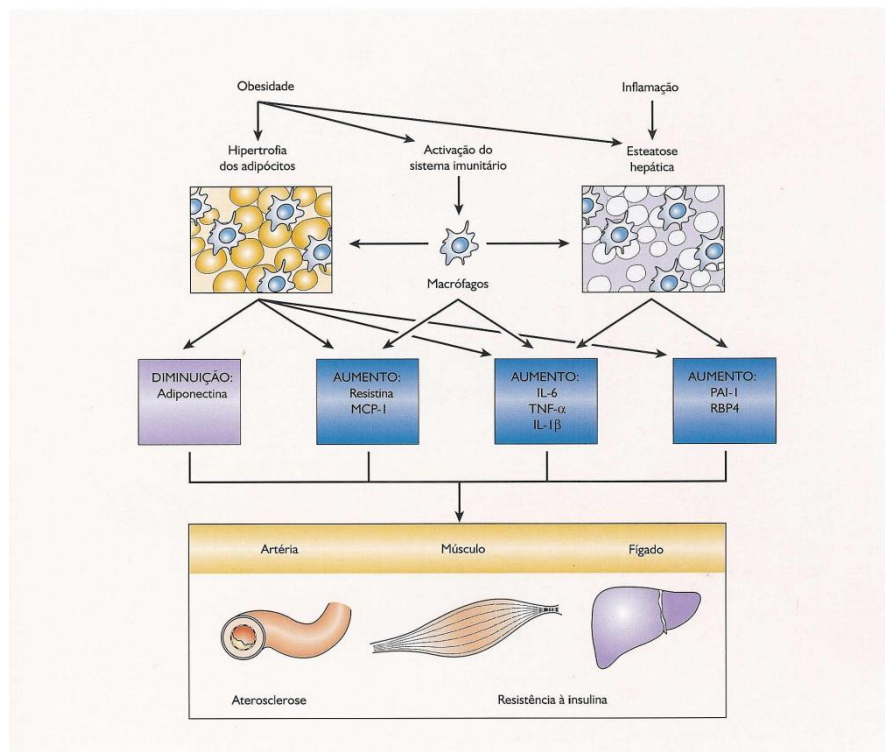


Figura 25 - Influência da obesidade e da inflamação no TA e suas contribuições para o aumento da insulino-resistência (Adaptado de Lazar, 2006).

O aumento crónico de mediadores inflamatórios na DMT2 pode não só afectar a sensibilidade à insulina nos tecidos, mas também as células β pancreáticas. Alguns trabalhos evidenciaram que a exposição de células β a níveis elevados de ácidos gordos saturados (Maedler e col., 2003; Maedler e col., 2001) e lipoproteínas (Cnop e col., 2002; Roehrich e col., 2003; Rütli e col., 2009) comprometem a sua sobrevivência, sendo esse efeito potenciado pela hiperglicemia (El-Assaad e col., 2003; Poitout e Robertson, 2002). Para além disso, o aumento dos níveis de glicose desencadeia, ao nível das células pancreáticas a produção de citocinas, nomeadamente de interleucina 1β (IL- 1β) que induz a apoptose das células (Welsh e col., 2005).

IV – O PAPEL DO STRESSE OXIDATIVO NA FISIOPATOLOGIA DA DMT2

O stresse oxidativo é definido como uma alteração do equilíbrio entre a produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e a capacidade oxidativa, resultando numa acumulação de produtos oxidativos. Nas células existe uma série de funções reguladas por moléculas de radicais livres, actuando como sinais intra ou extracelulares e activando algumas vias de sinalização.

Assim como a inflamação, também o stresse oxidativo participa no desenvolvimento de resistência à insulina e, conseqüentemente, no dano celular dos tecidos que levam a complicações na diabetes. Contudo, ainda permanece por esclarecer se a diabetes é a causa ou o resultado do stresse oxidativo aumentado. Existem certos factores característicos da diabetes, como a obesidade, a dislipidemia e a hiperglicemia, que contribuem para o stresse oxidativo e a resistência à insulina (Stephens e col., 2009).

Recentemente, observou-se que a hiperglicemia gera ROS por diferentes vias, tais como: aumento da produção mitocondrial de ROS, glicosilação não enzimática das proteínas (reação de Maillard, com formação de produtos avançados da glicosilação) e o aumento da auto-oxidação da glicose (Brownlee, 2000; Brownlee 2001).

Normalmente, no desenvolvimento da obesidade, a ingestão de calorias excede o gasto de energia. Em muitas células diferentes (incluindo células endoteliais, hepatócitos e adipócitos), o excesso energético sob a forma de glicose ou AGL entra no ciclo do ácido cítrico, com a geração de Acetil-CoA e NADH. Quando a formação excessiva de NADH não pode ser dissipada através da fosforilação oxidativa (ou outros mecanismos), ocorre a formação de radicais livres, em particular de anião superóxido (Maechler e col., 1999).

Além disso, a hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia observada nos indivíduos obesos pode facilitar a formação dos radicais livres. Está demonstrado que as lipoproteínas ricas em triglicéridos são mais susceptíveis a oxidação e que a cinética de pro-oxidação e a diminuição da eficácia antioxidante dependem do conteúdo do colesterol-LDL (Mosinger, 1999). De igual modo, alguns estudos sugerem que a expressão da enzima iNOS é induzida no músculo e TA de modelos de obesidade, IR e de DTM2, e poderá contribuir para os efeitos deletérios sobre o metabolismo da glicose observado através de uma sobreprodução de NO (Pilon e col., 2000; Perreault e Marette, 2001).

Ao stresse oxidativo é também atribuído a perturbação da redistribuição do IRS e PI-3K, com seguinte diminuição da translocação de glicose pelo GLUT4 nos adipócitos (Rudich e col., 1998), fígado (Ling e col., 2003) e músculo (Dokken e col., 2006), de forma a contribuir para a IR (Fig. 26).

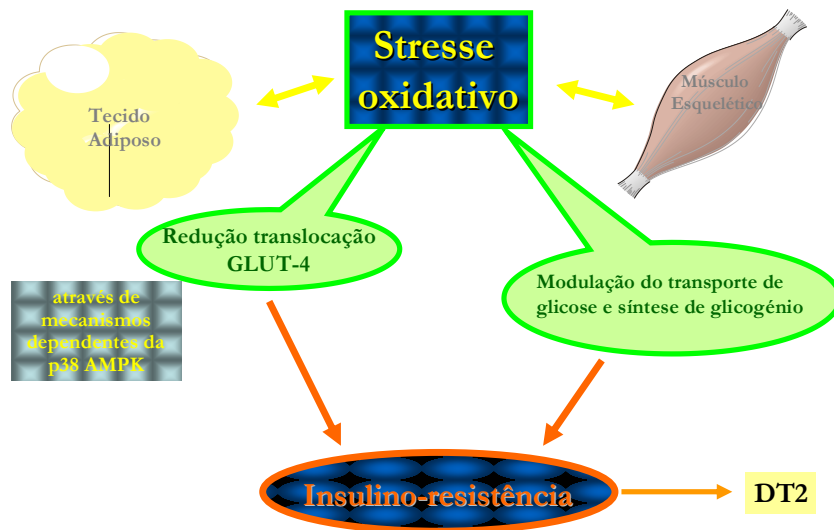


Figura 26 - Efeitos do stresse oxidativo na resistência à insulina e na DMT2 (Retirado de Teixeira de Lemos, 2007).

Devido aos níveis muito baixos de enzimas antioxidantes, os ilhéus pancreáticos tornam-se muito susceptíveis ao stresse oxidativo (Brunner e col., 2009). A hiperglicemia crónica é a causa de uma diminuição da biosíntese e secreção de insulina. Quando esta se torna aparente no organismo, a função das células β inicia um prejuízo gradual, que se classifica como glicotoxicidade. Este mecanismo é em parte mediado por espécies reactivas de oxigénio. De forma similar aos efeitos deletérios da hiperglicemia crónica, os AGL, também essenciais no metabolismo, tornam-se tóxicos quando estão presentes em níveis excessivos (lipotoxicidade) (Unger, 1995). As células β , quando expostas a elevados níveis de AGL aumentam a libertação de insulina basal, mas inibem a secreção de insulina estimulada pela glicose (Jacqueminet e col., 2000), provavelmente por inibição da expressão do gene da insulina. Aos AGL também lhes é atribuído a apoptose das células β (Pick e col., 1998; Shimabukuro e col., 1998).

Nestas células pancreáticas existe um vasto número de fontes de produção de ROS, como a reacção de glicosilação não enzimática, a cadeia transportadora de electrões na mitocôndria e a via de hexosamina.

O mecanismo pelo qual o stresse oxidativo reduz a actividade do gene promotor da insulina envolve o *pancreatic and duodenal homeobox factor-1* (PDX-1). O PDX-1, também conhecido por IDX-1/STF-1/IPF1, é membro de uma família de factores de transcrição e têm um papel crucial no desenvolvimento e diferenciação do pâncreas, assim como na manutenção da função das células β , por regulação de múltiplos genes, como a insulina, o GLUT2 e a glucocinase. Verificou-se, então, que a actividade do PDX-1 duodenal e pancreática é bastante sensível ao stresse oxidativo, confirmado por uma diminuição da ligação deste ao gene da insulina. Assim, o stresse oxidativo induzido pela DMT2 origina a supressão da síntese de insulina, acompanhado por uma redução da

actividade do PDX-1 na ligação ao DNA (Kaneto e col., 2006; Kaneto e col., 2001; Matsuoka e col., 1997) (Fig. 27).

Para avaliar o potencial dos antioxidantes (Probuco) como tratamento da DMT2, vários ratinhos obesos e diabéticos C57BL/KsJ-db/db foram tratados com antioxidantes. Este estudo mostrou alguns resultados positivos no metabolismo destes ratinhos, diminuindo os níveis de glicose sanguíneos e aumentando a massa das células β , ainda que de forma moderada (Kaneto e col., 2006; Gorogawa e col., 2002).

Assim, é possível afirmar que o tratamento antioxidante pode proteger as células β contra a toxicidade da glicose, característica da diabetes.

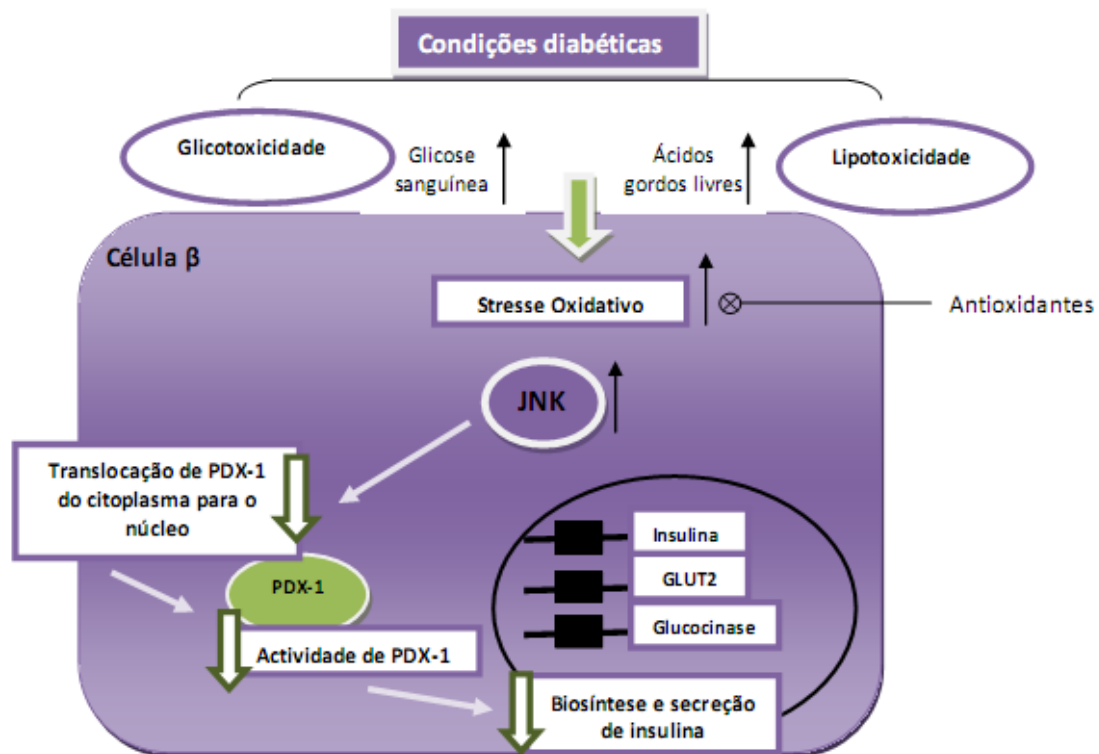


Figura 27 - Envolvimento do stresse oxidativo e da via de sinalização JNK na disfunção das células β (Adaptado de Kaneto e col., 2006). O aumento do stresse oxidativo permite uma activação da via JNK que suprime a translocação do PDX-1 do citoplasma para o núcleo e, conseqüentemente, a diminuição da biosíntese e secreção da insulina.

Também a retina, que tem uma elevada captação de oxigénio e oxidação de glicose, é vítima dos níveis elevados de ROS (Kowluru, 2003). Algumas complicações diabéticas macrovasculares e microvasculares encontram-se associadas ao stresse oxidativo característico da DMT2.

Desta forma, existe um vasto número de razões para considerar que a glicolipototoxicidade, através do stresse oxidativo, contribui para a insulino-resistência e para as complicações secundárias características da diabetes, envolvendo múltiplos tecidos.

V. TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA NA DMT2

Considerando a natureza epidémica da obesidade e da DMT2 a nível mundial e o aparecimento cada vez mais precoce em crianças e adolescentes, é ainda mais urgente tomar medidas no sentido de alterar esta realidade. Em particular, é necessário intervir a nível do estilo de vida das populações, através da adopção de medidas dietéticas adequadas e da prática regular de exercício físico.

O aumento do arsenal terapêutico para tratamento da DMT2 evidenciou uma diminuição das complicações microvasculares, nomeadamente quando se recorria ao uso de fármacos capazes de diminuir a pressão arterial e os níveis de glicemia que, no entanto, se revelaram insuficientes para prevenir significativamente a incidência de eventos cardiovasculares - a principal causa de morbilidade e mortalidade precoces do doente diabético. Aparentemente, a melhoria da condição cardiovascular do diabético dependerá não apenas da redução dos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c), mas também de outros factores, como a pressão arterial. O estudo Steno-2 (Gaede e col., 2004) mostrou claramente que este objectivo apenas poderá ser atingido através de uma intervenção multifactorial que associe às medidas farmacológicas modificações do estilo de vida. Outros estudos demonstraram ainda melhorias nos parâmetros metabólicos entre os indivíduos com alteração de tolerância à glicose (ATG) após intervenções concebidas para reduzir o aporte calórico e o aumento da actividade física, sugerindo que pode ser possível reduzir a incidência de DMT2. Na realidade, alguns estudos recentes de intervenção demonstraram o potencial da perda ponderal na redução do risco de progressão de ATG para DMT2. O *Finish Diabetes Prevention Study* (2006) incluiu 522 indivíduos com excesso de peso com ATG divididos aleatoriamente num grupo controlo ou num grupo de

intervenção intensiva no estilo de vida (dieta e/ou exercício). A incidência cumulativa de DMT2 ao fim de 4 anos foi de 11% no grupo de intervenção e de 23% no grupo controlo. O risco de DMT2 foi reduzido em 58% e este resultado foi directamente atribuído às alterações do estilo de vida (Tuomilehto e col., 2001; Lindstrom et col., 2006). O *Diabetes Prevention Program* (1999) incluiu 3234 indivíduos de diferentes contextos étnicos com ATG. Os participantes no programa de vida intensivo, do qual constou redução do aporte calórico e aumento da actividade física, reduziram o risco de desenvolver DMT2 em 58% durante 3 anos de *follow-up* e a redução do risco foi de 71% nos indivíduos com mais de 60 anos. De salientar o achado de que a metformina, o agente farmacológico usado neste estudo, promoveu uma redução do risco de 31%, um valor menor do que a redução do risco observada com a intervenção sobre o estilo de vida.

1 - Tratamento nutricional da DMT2

Dado que não existe actualmente uma cura para a diabetes, todas as medidas que possam contribuir para a prevenção ou correcção dos distúrbios metabólicos que precedem ou caracterizam a doença devem ser explorados. O importante papel das modificações nutricionais na prevenção e tratamento da DMT2 é actualmente bem reconhecido (Hadden e col., 1986; Feskens e col., 1995; Mann e col., 2000; ADA, 2004).

A maioria dos indivíduos com DMT2 têm excesso de peso e/ou resistência à insulina. Muitos deles têm dislipidemia e hipertensão, ambas frequentemente presentes antes do diagnóstico de DMT2. A intervenção nutricional deve iniciar-se suficientemente cedo de modo a alcançar os benefícios que são de esperar do tratamento médico nutricional.

O excesso de gordura corporal é provavelmente o factor de risco modificável mais importante para o desenvolvimento da DMT2 (Mann e Toeller, 2001; Hu e col., 2002). Estima-se que o risco de DMT2 atribuível à obesidade seja tão elevado quanto 75%. A consistência dos efeitos benéficos demonstrada em estudos de intervenção, nos quais o peso corporal foi reduzido, fortalece a recomendação de que o aporte energético excessivo relativamente às necessidades e o excesso de peso devem ser evitados, especialmente nos indivíduos com predisposição familiar. Adicionalmente, o *Finish Diabetes Prevention Study* (2006) mostrou recentemente efeitos benéficos das dietas ricas em fibras e pobres em gordura na predição da perda de peso a longo prazo bem como na redução do risco de DMT2 (Lindström et col., 2006).

O tratamento nutricional ajuda a otimizar o controlo metabólico e a reduzir os factores de risco das complicações crónicas da diabetes. Isto inclui atingir níveis de glicemia e de HbA1c tão próximos quanto possível do normal com segurança e com perfis lipídicos e lipoproteicos, bem como tensionais, que se associem a uma redução do risco de doença macrovascular.

1.1 - Restrição energética e peso corporal

A resistência à insulina aumenta com o aumento do peso corporal e a obesidade também agrava a hiperlipidemia e a hipertensão. Muitos estudos de curta duração, demonstraram que a perda de peso, especialmente a relativa à gordura abdominal nas pessoas com DMT2, se associa a uma diminuição da resistência à insulina, à melhoria do controlo glicémico, à redução da pressão arterial e à melhoria da dislipidemia (Riccardi e Rivellese, 2000; Astrup e col., 2000). Deste modo, a restrição energética e a perda

ponderal são objectivos terapêuticos importantes nos indivíduos obesos com DMT2 (ADA, 2002; Mann e col.,2004).

O *U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)* (1990) relatou que a resposta glicémica inicial nas pessoas com DMT2 se relaciona em particular com a redução do aporte energético. Uma vez aumentado o aporte energético, os níveis de glicemia em jejum aumentaram mesmo quando a perda de peso se manteve. A prevenção da recuperação do peso parece ter um papel importante nos indivíduos que perdem peso mas, como é evidente, é necessário uma restrição prolongada do aporte energético para se manterem as melhorias metabólicas. Mesmo assim, uma redução modesta de menos de 10% do peso corporal melhora a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose e reduz os níveis lipídicos e a pressão arterial. A perda de peso pode levar a melhorias adicionais dos factores de risco cardíacos nos indivíduos com circunferência abdominal aumentada (WHO, 2003).

Os doentes com excesso de peso devem ser encorajados a reduzir a ingestão calórica de modo a que o seu IMC se aproxime dos valores recomendados de 18,5 a 24,9 Kg/m². O aconselhamento relativo à redução de alimentos ricos em gorduras e calorias, em particular dos ricos em gorduras saturadas e açúcares livres, é normalmente útil para se atingir a perda ponderal. A ingestão de fibras deve ser encorajada.

1.2 - Hidratos de carbono

A ingestão recomendada de hidratos de carbono (HC) para as pessoas com diabetes é de 45-60% da ingestão calórica total (quadro 3). Desde que os alimentos ricos em fibras e com baixo índice glicémico predominem, não existem efeitos nocivos conhecidos com estes limites de ingestão de HC.

Vegetais, legumes, fruta fresca e cereais integrais são as fontes preferenciais de HC. Estes alimentos são ricos em fibras, micronutrientes e vitaminas e ajudam a assegurar a ingestão recomendada de outros nutrientes.

Vários factores influenciam a resposta glicémica aos alimentos ricos em hidratos de carbono, incluindo o tipo de amido (amilose, amilopectina, amido resistente), a quantidade de fibra alimentar e o tipo de açúcar. Hidratos de carbono diferentes têm respostas glicémicas diferentes e, claramente, a quantidade de HC é um importante factor para os níveis de glicose pós-prandial. No entanto, os alimentos com um baixo índice glicémico podem conferir benefícios não apenas em termos de glicemia pós-prandial em indivíduos com DMT2 mas também do seu perfil lipídico (Frost e col., 1994; Järvi e col., 1999; Bouché e col., 2002; Mann e col., 2002; Brand-Miller e col., 2003). Os alimentos com baixo índice glicémico (por ex: legumes, massa, arroz cozido, pão integral, aveia, determinados frutos frescos) devem substituir, sempre que possível, os alimentos com índice glicémico elevado (por ex: puré de batata, arroz branco, pão branco e bolos, bebidas açucaradas).

Os indivíduos com diabetes devem ser encorajados a escolher vários alimentos ricos em fibras. Sabe-se que o aumento da ingestão de fibras resulta em benefícios para o controlo glicémico, hiperinsulinemia e lípidos séricos (Brown et col, 1999; Chandalia e col., 2000; Jenkins e col., 2002). A ingestão de fibras alimentares deve, idealmente, ser superior a 40 g/dia, com cerca de metade solúveis.

Quadro 3 - Recomendações nutricionais para adultos com diabetes

Carboidratos 45 a 60% da energia total/dia	As características metabólicas (HbA _{1c} , níveis de glicemia, lípidos séricos) sugerem as ingestões mais apropriadas dentro destes limites: 225 a 300 g numa dieta de 2000 kcal; 170 a 225 g numa dieta de 1500 kcal Devem preferir-se alimentos ricos em fibras e com baixo índice glicémico (por ex.: legumes, vegetais, frutos frescos, cereais integrais, arroz pré-cozinhado, massas)
Fibras alimentares: idealmente 40 g/dia (20 g/1000 kcal)	São aconselhados alimentos naturais ricos em fibra (por ex.: 5 porções de vegetais ricos em fibra/dia, 4 doses de legumes/semana; sempre que possível, cereais integrais)
Índice glicémico	Os alimentos ricos em carboidratos e com índice glicémico reduzido são uma escolha adequada para além dos outros atributos destes alimentos.
Sucrose e outros açúcares livres <10% da energia total	Monossacáridos e dissacáridos adicionados aos alimentos ou açúcares naturais presentes no mel, melaço ou sumos de fruta ≤ 50 g numa dieta de 2000 kcal; ≤ 37 g numa dieta de 1500 kcal
Gordura alimentar total	≤ 75 g numa dieta de 2000 kcal; ≤ 55 g numa dieta de 1500 kcal
Ácidos gordos saturados mais ácidos gordos insaturados trans < 10% energia total	Se o colesterol LDL estiver aumentado, <7% da energia total (as gorduras trans estão presentes em vários produtos confeccionados que contêm gorduras parcialmente desidrogenadas – ver os rótulos)
Ácidos gordos polinsaturados (n-6) até 10% da energia total	Milho, girassol, óleos de soja e sementes
Considerar ácidos gordos insaturados n-3	Peixes gordos (2-3 doses por semana) e óleo de colza, óleo de soja, frutos secos
Ácidos gordos monoinsaturados cis 10 a 20% da energia total/dia	Azeite, óleo de colza
Colesterol < 300 mg/dia	Se colesterol LDL, < 200 mg/dia
Proteínas 10 a 20% da energia total/dia	≤ 100 g numa dieta de 2000 kcal; ≤ 75 g numa dieta de 1500 kcal (foram observados efeitos benéficos da restrição para 0,8 g/kg do peso corporal ideal em diabéticos tipo 1 com macroalbuminúria)
Álcool < 20 g/dia nos homens < 10 g/dia nas mulheres	1 a 2 copos/dia (vinho ou cerveja)
Nutrientes anti-oxidantes, vitaminas, minerais e oligoelementos	Deve encorajar-se o consumo de alimentos naturalmente ricos em anti-oxidantes alimentares (tocoferóis, carotenóides, vitamina C, flavenóides, polifenóis, ácido fítico)
Suplementos e alimentos funcionais	Não existem recomendações. São necessários estudos adicionais.

(Adaptado de Barry e Dirk, 2008).

1.3 - Modificação Lipídica

No *San Luis Valley Diabetes Study* (1994), a ingestão elevada de gordura associou-se a um risco aumentado de ATG e DMT2. No *follow-up* de 1 a 3 anos deste estudo, o consumo de gordura foi preditivo da progressão para DMT2 nos indivíduos com ATG (Marshall e col., 1994). Foi também encontrada uma associação positiva entre as gorduras saturadas e a hiperglicemia ou intolerância à glicose em estudos transversais (Feskens e col., 1995; Marshall e col., 1994).

A melhor evidência disponível sobre o potencial efeito deletério dos ácidos gordos saturados provém do estudo KANWU (2001). Neste estudo, a substituição de uma proporção de ácidos gordos saturados alimentares por ácidos gordos monoinsaturados associou-se a um aumento da sensibilidade à insulina (Vessby e col., 2001).

O primeiro objectivo relativo à ingestão de gorduras alimentares nos indivíduos com DMT2 é diminuir a ingestão de ácidos gordos saturados. Comparativamente com a população não diabética, as pessoas com diabetes têm um risco aumentado de doença cardiovascular e a ingestão de gorduras saturadas já é excessivamente elevada na maioria dos países com um estilo de vida ocidental. Para ajudar a alcançar níveis ideais (<100 mg/dl) de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) recomenda-se que a ingestão de ácidos gordos saturados juntamente com ácidos gordos insaturados *trans* seja limitado a não mais do que 10% do aporte energético total e a quantidade de colesterol alimentar para <300 mg/dia (Mann e col., 2000; Laitinen e col., 1993). Nos doentes com colesterol LDL elevado tem sido recomendada uma redução adicional de gordura saturada para menos de 7% e do colesterol alimentar para <200mg/dia em indivíduos não diabéticos com dislipidemia. Embora não existam estudos específicos em diabéticos que demonstrem

de forma conclusiva os efeitos destes limites, os objectivos nos doentes com diabetes continuam a ser os mesmos dos outros grupos de alto risco.

Os ácidos polinsaturados n-3 (ácidos gordos ómega-3) têm o potencial de reduzir os níveis de triglicédeos plasmáticos, especialmente nas pessoas com hipertrigliceridemia e efeitos benéficos sobre a agregação plaquetar e trombogenicidade (Friedberg e col., 1999).

Os ácidos gordos *trans*-insaturados são produzidos durante a hidrogenação de gorduras insaturadas e encontram-se em muitos produtos processados, como biscoitos, bolos, sopas e algumas margarinas. Quando estudados independentemente de outros ácidos gordos, o efeito dos ácidos gordos *trans* no aumento do colesterol LDL é idêntico aos das gorduras saturadas, pelo que o consumo de ácidos gordos *trans* deve ser minimizado.

1.4 - Proteínas alimentares

Alguns estudos sugerem que as pessoas com DMT2 têm uma necessidade aumentada de proteínas durante a hiperglicemia moderada e um mecanismo adaptativo alterado para a poupança de proteínas durante a perda ponderal, resultando em necessidades proteicas aumentadas. No entanto, em muitos países a ingestão proteica dos doentes diabéticos é relativamente alta e excede em muito as doses diárias recomendadas de 0,8 kg/dia do peso desejável em adultos. De acordo com as recomendações actuais para os indivíduos com diabetes, as proteínas devem proporcionar 10 a 20% do aporte energético total. Nos indivíduos com DMT2 controlada, as proteínas ingeridas não aumentam as concentrações de glicose (Franz e col., 2002).

1.5 - Álcool

O álcool é uma importante fonte de energia em diabéticos tipo 2 com excesso de peso e o consumo de álcool pode associar-se ao aumento da pressão arterial e hipertrigliceridemia. Nos indivíduos com diabetes, o consumo moderado crônico de álcool (5-15 g/dia) associa-se a um risco diminuído de doença cardíaca coronária; no entanto, existe uma forte associação entre a ingestão excessiva de álcool (> 30-60 g/dia) e o aumento da pressão arterial tanto em homens como em mulheres (Bell e col., 2000). Caso os indivíduos diabéticos optem por beber álcool, a ingestão não deve ser superior a 10g/dia nas mulheres adultas e a 20g/dia nos homens adultos.

O álcool pode ter um efeito hipo ou hiperglicemiante nas pessoas com diabetes, dependendo da quantidade de álcool ingerida de forma aguda. Nos estudos em que as bebidas alcoólicas eram ingeridas juntamente com alimentos HC por doentes diabéticos não se observaram efeitos agudos sobre a glicemia ou sobre os níveis de insulina. Assim sendo, o álcool deve ser consumido juntamente com alimentos de modo a reduzir o risco de hipoglicemia e os indivíduos com diabetes são aconselhados a não omitir a ingestão de alimentos quando escolhem beber uma quantidade moderada de bebidas alcoólicas (Mann e col., 2004; ADA, 2004).

1.6 - Vitaminas e minerais

Os indivíduos com diabetes devem ser aconselhados quanto à importância das vitaminas e minerais diários presentes nas fontes alimentares naturais. O consumo regular de vários vegetais, fruta fresca, legumes, leite magro, óleos, frutos secos, cereais integrais e peixe gordo deve ser encorajado para assegurar a ingestão recomendada (Mann e col., 2004; Franz e col., 2002). Por outro lado, os indivíduos com diabetes devem ser

aconselhados a restringir a ingestão de sal para menos de 6 g/dia, especialmente quando a pressão arterial elevada é um problema.

Os indivíduos com diabetes podem ter um aumento do stresse oxidativo, pelo que tem havido um grande interesse em recomendar a ingestão de vitaminas antioxidantes; no entanto, os estudos controlados por placebo não conseguiram mostrar um benefício claro da suplementação com antioxidantes e, nalguns casos, foram sugeridos alguns efeitos adversos, por exemplo, com a suplementação com beta-carotenos (Franz e col., 2002).

2 – O exercício físico como modalidade terapêutica na DMT2

Os benefícios para a saúde resultantes da prática do exercício físico regular (EFR), são múltiplos e de tal modo diversificados que poderá afirmar-se que nenhum sistema orgânico escapa à sua influência. As doenças metabólicas figuram entre as patologias que mais beneficiam com o EFR não só em termos de prevenção mas também em termos de tratamento, podendo afirmar-se que, nestas patologias, o EFR contribui para a diminuição do risco de morte prematura.

Vários estudos prospectivos associam o tempo gasto em actividades sedentárias, como ver televisão, utilização de computador ou uso de vídeo-jogos, ao aumento da obesidade e ao desenvolvimento de DMT2 (Hu e col., 2003; Carvalhal e col., 2007). Deste modo, o sedentarismo tem sido considerado um factor de risco para a mortalidade precoce, ombreando com outras causas como o fumo, a dislipidemia e a hipertensão arterial (Wang, 2009).

A prática regular de exercício físico (treino) mostrou ser capaz de diminuir o peso corporal, melhorar a sensibilidade à insulina, aumentar os níveis circulantes de

lipoproteínas de alta densidade (HDL), diminuir os níveis de triglicérides e normalizar a pressão arterial (Li e col., 2008; Lindström e col., 2006), podendo ser uma forma eficaz de combater a evolução da DMT2.

2.1 – Prevenção primária e secundária

A eficácia da prática de exercício físico moderado na prevenção do aparecimento da DTM2 foi já demonstrada por vários estudos epidemiológicos (Warburton e col., 2001; Laaksonen e col., 2005; Orchard e col., 2005), revelando-se da maior importância numa época em que se constata o aparecimento crescente de casos de DTM2 em indivíduos com menos de 15 anos e se defende que a mudança de estilo de vida, com aumento da actividade física, deve começar na infância. De facto, a actividade física regular, realizada por crianças, pode ter um efeito imediato em termos de saúde, melhorando a sensibilidade à insulina (Schmitz e col., 2002; Ferguson e col., 1999), além de diminuir o risco de morte prematura.

Um programa de actividade física moderada, praticado pelo menos durante 150 minutos/semana, mostrou ser mais eficaz do que a metformina (isolada) na redução da incidência de diabetes (Knowler e col., 2002)

O exercício físico é também eficaz no controlo da IR e da DTM2. Um estudo longitudinal realizado por Gregg e col. (2003) mostrou que caminhar, pelo menos 2 h/semana, está associado a uma redução do risco de morte prematura, associada a qualquer causa (39%-54%) e a uma diminuição similar quando esse risco se deve a doença cardiovascular. Observações semelhantes foram relatadas em indivíduos com síndrome metabólica (Katzmarzyk e col., 2005).

Com efeito, observou-se uma melhoria do controlo glicémico, traduzida pela diminuição dos valores de hemoglobina glicosilada ou de glicose em jejum, documentadas

após a realização de um programa de 6 a 12 semanas de exercício aeróbico (Devlin, 1992). Por outro lado, aumenta a disponibilidade da glicose mediada pela insulina e melhora a sensibilidade à insulina, independentemente dos efeitos observados na perda de peso e na modificação da distribuição da gordura corporal (Bhaskarabhatla e Birre, 2005). O aumento de sensibilidade à insulina melhora a homeostase da glicose, o que permite evitar grandes doses de medicação. Esta sensibilidade à insulina, estimulada pela actividade física, facilita a entrada eficiente de glicose para as células musculares e outros órgãos (Wallberg-Henriksson e col., 1998).

2.2 – Efeitos cardiometabólicos do exercício físico na DTM2

Os doentes com DTM2 são, por norma, sedentários, apresentam sobrecarga ponderal e possuem outros factores de risco associados, como hipertensão arterial e dislipidemia. Assim, é expectável que um programa de exercício físico moderado e praticado regularmente, resulte num melhor controlo da glicemia (melhor tolerância à glicose, aumento da sensibilidade à insulina), numa melhoria das situações de risco associadas e ainda na prevenção da doença macrovascular.

Como foi demonstrado por alguns estudos randomizados, o exercício físico (EF) praticado regularmente contribuiu para a perda de gordura em indivíduos IMC normal, em obesos, bem como em doentes com obesidade abdominal ou DMT2, diminuindo a gordura total, visceral e subcutânea, independentemente da perda de peso (Ross e col., 2004; Lee e col., 2005).

Trabalhos efectuados pelo Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental (IFTE) da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (Teixeira de Lemos e col., 2007b; Teixeira de Lemos e col., 2007c; Teixeira de Lemos e col., 2009), utilizando ratos

Zucker Diabetic Fatty (ZDF) *fa/fa*, um modelo animal de DMT2 com obesidade, submetidos a um protocolo de exercício regular (natação 1h/dia, 3X/semana, durante 12 semanas), e sacrificados 48h após a última sessão de treino, mostraram que, enquanto nos animais do grupo controlo (ZDF (+/+)) ocorreu uma diminuição do peso corporal, sugerindo uma utilização preferencial da gordura, nos animais diabéticos ZDF (*fa/fa*) que praticaram exercício físico foi evidenciada uma tendência para o aumento do peso corporal (que poderá dever-se apenas a um aumento da massa muscular) (Tabela 2). Embora nos trabalhos referidos não tenha sido quantificada a quantidade de gordura corporal do animal, poder-se-á considerar o efeito poupador de proteínas do EF, com consequente aumento da massa muscular (Anton-Kuchly e col., 1993). Aliás, também os trabalhos de Boule e col. (2001) e de Mourier e col. (1997) evidenciaram, após o treino, um aumento da massa muscular com diminuição da massa gorda. Constatou-se ainda que o aumento de peso ocorreu numa fase em que o grupo diabético ZDF (*fa/fa*) não submetido a treino apresentou um agravamento do dismetabolismo, o que poderá ainda indicar uma menor severidade das anomalias nos animais diabéticos submetidos ao programa de exercício protocolado.

Tabela 2 - Efeitos do exercício físico em ratos ZDF diabéticos (*fa/fa*) vs ZDF controlo (+/+) ao nível do peso corporal e do pâncreas

Control and diabetic ZDF rat metabolic characterization at T0 and Tf in sedentary and exercised conditions*

	ZDF groups	T0 (8 wk old)	Tf (20 wk old)		Exercise effect (%)	
			Sedentary	Exercised		
Body weight (g)	(+/+)	199.00 ± 4.00	311.00 ± 5.00 ^{##}	324.00 ± 7.00	↑	+4.0% NS
	(<i>fa/fa</i>)	228.00 ± 4.00 ^{##}	426.00 ± 2.10 ^{##}	438.00 ± 1.50	↑	+2.9% NS
Pancreas (g)	(+/+)	1.25 ± 0.01	1.29 ± 0.02	1.29 ± 0.07	↔	0.0%
	(<i>fa/fa</i>)	0.99 ± 0.01 ^{##}	1.01 ± 0.02 ^{##}	1.16 ± 0.08 ^{##}	↑	+14.9% S

(Retirado de Teixeira de Lemos e col., 2009)

Quando se procedeu à avaliação do peso dos órgãos (coração, fígado, rins e músculo) nos ratos controlo e nos ratos diabéticos, após 12 semanas de treino, verificou-se o seu aumento, o que confirma que o exercício físico quando praticado regularmente conduz a adaptações fisiológicas e morfológicas importantes para a manutenção da homeostasia do

organismo (Hansen e col., 2005; Eaton e col., 1999). Para além disso, os resultados obtidos permitiram inferir que a manutenção no tempo da regularidade do exercício-treino é um factor importante para o aparecimento daquelas adaptações.

Parece haver consenso generalizado de que o exercício praticado de uma forma regular exerce um efeito antihipertensivo (Whelton e col., 2002; Chrysohoou e col., 2003). Com efeito, o exercício regular (exercício-treino) é capaz de reduzir a frequência cardíaca (Brum e col., 2004), melhorando a sensibilidade dos barorreceptores da aorta, o que contribui para uma regulação mais eficiente da pressão arterial (Brum e col., 2000). Observaram-se ainda outros efeitos benéficos ao nível da hipertensão (diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica), devidos não só à diminuição da actividade do sistema nervoso simpático como também à diminuição da actividade do sistema renina-angiotensina. Os trabalhos do IFTE da FMUC mostraram que os ratos diabéticos obesos ZDF (*fa/fa*), submetidos ao protocolo de natação apresentam uma diminuição da pressão sistólica, da frequência cardíaca e da pressão média (Teixeira de Lemos, 2007a). Esta alteração foi também observada nos animais do grupo controlo (não diabéticos e não obesos), sugerindo que os efeitos benéficos decorrentes da prática de exercício físico regular são também observados em indivíduos saudáveis. Para além disso, a prática do programa de treino protocolado diminuiu a pressão diferencial dos animais diabéticos (*fa/fa*) para valores idênticos aos observados nos animais ZDF controlo, o que sugere um papel importante do exercício físico na melhoria da *compliance* arterial vascular nos ratos diabéticos, com diminuição do trabalho cardíaco, acompanhados por uma hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Relativamente à insulino-resistência e à hiperinsulinemia, que precede o estado de DMT2, o EF mostrou ter capacidade para auxiliar no seu controlo. É relativamente bem conhecido o efeito “*insulin-like*” apresentado pelo exercício, devido ao facto de ser capaz de aumentar a capacidade do músculo para captar a glicose circulante e por diminuição da gordura intramuscular. Assim, no músculo esquelético o exercício físico promove um aumento da expressão do transportador GLUT4 da glicose. Com efeito, aumentos da expressão do GLUT-4 no músculo esquelético têm sido observados, tanto em humanos como em ratos, depois de alguns dias de exercício (Christ-Roberts et col., 2004; Chiu et col., 2004; Zorzano et col., 2005; Wang et col., 2009). Observou-se ainda que no músculo esquelético o exercício físico regular (treino) pode afectar a regulação transcricional do gene do receptor de insulina IRS-1 e a regulação postranscricional da expressão da PI-3K mediada pela insulina (Sato e col., 2003; Sigal e col., 2004). Deverá também considerar-se o aumento da capacidade do músculo em oxidar gordura como resposta ao EF aeróbico, tido como um dos principais mecanismos através dos quais o EF promove a melhoria da sensibilidade à insulina no músculo (McArdle e col., 2004; Goodpaster e col., 2003).

Nos ratos Zucker Diabetic Fatty (*fa/fa*), verificou-se prevenção do aumento dos níveis séricos de glicose e de HbA_{1c} que ocorria em ratos sedentários congéneres (Teixeira de Lemos e col., 2007b; Teixeira de Lemos e col., 2007c) (Tabela 3). Uma vez que a reacção de glicosilação da hemoglobina está directamente ligada aos níveis de glicemia, estes valores traduzem um decréscimo da glicemia, mantido ao longo do tempo. Este efeito é tanto mais importante quanto se considera que a HbA_{1c} é um factor preditor da microangiopatia diabética, sendo aconselhada a sua diminuição (UKPDS, 1999; Manley, 2003). No mesmo trabalho, foram ainda avaliados os níveis de insulina e a sensibilidade à insulina, através do índice de HOMA-IR, verificando-se que, nos animais diabéticos, o

protocolo de natação utilizado foi capaz de prevenir o aumento da insulino-resistência (Teixeira de Lemos e col., 2007b; Teixeira de Lemos e col., 2007c) (Tabela 3).

No entanto, embora os ratos diabéticos submetidos a protocolo de exercício tenham apresentado valores de insulina significativamente diminuídos relativamente aos seus homólogos que não praticaram exercício, essa diminuição foi muito menor que a observada para a hiperglicemia e para a HbA1c, sugerindo uma resistência hepática à insulina. Deste modo, o protocolo de natação instituído parece exercer um efeito importante na melhoria da resistência periférica à insulina, embora a sua acção não seja marcada ao nível da resistência hepática, sugerindo que a hiperinsulinemia apresentada possa ser reflexo da insulino-resistência a nível hepático, não melhorada pelo exercício.

Tabela 3 - Efeitos do exercício físico em ratos ZDF diabéticos (fa/fa) vs ZDF controlo (+/+) ao nível da glucose, HbA1c, Insulin e índice HOMA-IR.

Parameter analyzed	ZDF Groups	Initial Time (T0: 8 weeks old) (n=16)	Final time (Tf: 20 weeks old)		Exerdse effect
			Without exercise (n=8)	With exercise (n=8)	
Glucose (mg/dl)	(+/+)	142.00±2.85	134.14±7.20	124.90±1.63	↔ -6.9%NS
	(fa/fa)	220.70±3.25	618.13±3.60 ^{b***}	548.50±15.40 ^{c***}	↓ 11.3%§
HbA1c (%)	(+/+)	3.24±0.08	3.16±0.12	3.05±0.10	↔ -3.5%NS
	(fa/fa)	4.20±0.16 ^{a***}	12.56±0.20 ^{b***}	11.73±0.20 ^{c***}	↓ -6.6%§
Insulin (pmol/l)	(+/+)	384.16±6.60	380.67±1.58	397.12±1.61	↔ 4.32%NS
	(fa/fa)	1020.36±9.20 ^{a***}	1348.07±16.50 ^{b***}	1317.10±5.24 ^c	↓ -2.3%§
HOMA-IR (pmol/l)	(+/+)	19.02±1.60	17.10±0.92	16.44±1.31	↔ -3.9%NS
	(fa/fa)	80.20±4.01 ^{a***}	282.12±2.50 ^{b***}	214.30±36.05 ^{c***}	↓ -25.0%§

(Retirado de Teixeira de Lemos e col., 2007c)

Também a dislipidemia diabética é melhorada pela prática do EFR. Entre outros benefícios, o EFR estimula a actividade lipolítica (com diminuição dos TG plasmáticos), promove a utilização dos AGL como fonte de energia e aumenta a concentração de HDL. A médio prazo, contribui também para alterações favoráveis na quantidade e composição de LDL. O principal mecanismo mediador dessas alterações parece ser a influência benéfica do EFR na actividade das enzimas periféricas Lipoproteíno-Lipase (LPL); Lecitina Colesterol Acil Transferase (LCAT) e na Lipase Hepática (LH) (Pronk e col.,

1995; Berg e col., 1994). No estudo realizado no IFTE da FMUC, já anteriormente referido, foi patente a melhoria do perfil lipídico nos ratos diabéticos submetidos a protocolo de exercício, designadamente pela redução do Col-Total e dos TG (Adaptado de Teixeira de Lemos e col., 2009) (Tabela 4). Lembra-se que, neste modelo experimental, existe um quadro claro de hipercolesteremia e hipertrigliceridemia que, aliás, está geralmente associado à DMT2.

Tabela 4 - Efeitos do exercício físico em ratos ZDF diabéticos (fa/fa) vs ZDF controlo (+/+) ao nível do colesterol e triglicérideos

Control and diabetic ZDF rat metabolic characterization at T0 and Tf in sedentary and exercised conditions*

	ZDF groups	T0 (8 wk old)	Tf (20 wk old)		Exercise effect (%)	
			Sedentary	Exercised		
Total cholesterol (mmol/L)	(+/+)	2.18 ± 0.10	2.02 ± 0.07 ^{ns}	1.88 ± 0.05	↓	-7.2% NS
	(fa/fa)	2.94 ± 0.16	5.20 ± 0.27	4.30 ± 0.25	↓	-17.3% S
Triacylglycerols (mmol/L)	(+/+)	0.69 ± 0.02	0.75 ± 0.02	0.70 ± 0.02	↓	-7.0% NS
	(fa/fa)	2.47 ± 0.07	4.82 ± 0.05	3.27 ± 0.10	↓	-32.1% S

(Retirado de Teixeira de Lemos e col., 2009)

Face a estes dados, parece por demais evidente que a prática regular de um programa de exercício exerce uma acção positiva sobre o perfil dislipidémico exibido pelo doente com DMT2 que não poderá ser negligenciado.

2.3 – O exercício físico e o stresse oxidativo na DMT2

O exercício provoca um aumento da geração de radicais livres, principalmente em resultado do aumento do consumo de O₂ pelos tecidos activos (Cooper e col., 2002; Cazzola e col., 2003). Vários estudos demonstraram que a quantidade de radicais livres nos tecidos biológicos está aumentada após o exercício agudo e/ou crónico, e que esse aumento coincide com a presença de danos teciduais (Bloomer e Goldfarb, 2004). A maior parte do O₂ consumido é utilizado na mitocôndria para a fosforilação oxidativa, onde o oxigénio é reduzido a água. Entretanto, uma fracção pequena, porém significativa, do O₂ consumido

pode sair da cadeia transportadora de electrões e produzir ROS (Di Meo e Venditti, 2001). Estima-se que cerca de 2 a 5 % do oxigénio utilizado pela mitocôndria é convertido em radicais livres (Urso e Clarkson, 2003).

No entanto, são distintas as modificações induzidas pelo exercício físico numa só sessão (exercício agudo) praticada esporadicamente e de forma extenuante e o exercício moderado praticado regularmente (exercício-treino).

2.3.1 – Alterações no equilíbrio oxidativo induzidas pelo exercício agudo

O stresse oxidativo induzido pelo exercício agudo provoca respostas distintas que parecem estar relacionadas com o tipo de tecido estudado e com os níveis de antioxidantes endógenos presentes (Liu e col., 2002). Por outro lado, os danos associados ao stresse oxidativo induzido pelo exercício intenso estão relacionados com a diminuição do desempenho físico, a fadiga muscular e os danos musculares consequentes (Konig e col., 2001), para além dos resultantes da alteração do sistema imunitário (Vider e col., 2001).

Relativamente à regulação e distribuição dos radicais livres, os resultados contraditórios encontrados nas diferentes fontes conduzem-nos à conclusão de que não existe uma única fonte geradora de ROS durante o exercício (Fig. 28). Assim, na mitocôndria do músculo esquelético, não se comprovou haver produção aumentada de ROS (McArdle e col., 1999). Por outro lado, foi recentemente descrito o papel da fosfolipase A₂ (PLA₂) como uma fonte adicional de produção de superóxido no músculo. No entanto, esta enzima não existe exclusivamente na mitocôndria, estando também presente no sarcolema. Porém, a PLA₂ está associada ao aumento de ROS intracelulares durante as contracções musculares contínuas (Nethery e col., 1999), aumento esse, dependente da entrada de Ca⁺⁺ extracelular por canais tipo L (Supinski e col., 1998). Experimentalmente, nas mitocôndrias de ratos controlo ocorre libertação de peróxido de

hidrogénio e esse sinal é estimulado pelo Ca^{++} e pelo AMP e diminuído por inibidores da PLA_2 . Estas observações indiciam a mitocôndria como uma das fontes principais da geração de ROS no músculo esquelético e identificam a enzima PLA_2 como reguladora da produção de ROS, resultados que apoiam os publicados por Li e col. (1999) que também apontaram a fonte mitocondrial como produtora de ROS em células musculares estimuladas com $\text{TNF-}\alpha$.

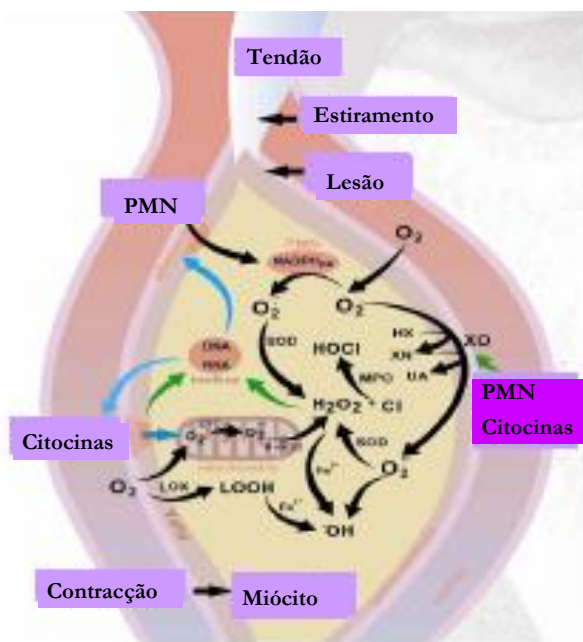


Figura 28 - Representação esquemática da produção de radicais livres no músculo esquelético durante a prática de exercício físico agudo(Retirado de Teixeira de Lemos, 2007a).

Também o dano muscular resultante da prática de exercício físico agudo poderá contribuir para a produção de ROS, já que os neutrófilos foram apontados como seus geradores (Crinnion e col., 1996): os neutrófilos activados utilizam a NAD(P)H oxidase associada à membrana para gerar o radical superóxido que, por sua vez, pode reagir directamente de modo a formar peróxido de hidrogénio. O peróxido de hidrogénio converte-se em ácido hipocloroso (HOCl) pela mieloperoxidase, uma hemoproteína segregada pelos neutrófilos e monócitos. Ora, o HOCl é um mediador inflamatório e um

composto com grande poder oxidante que gera outros metabólitos reactivos, como o cloronitrito (NO_2Cl), em presença de nitrito (Eiserich e col., 1998). Para além disso, os neutrófilos podem activar a mieloperoxidase e o peróxido de hidrogénio para converter o nitrito em radical NO_2 , contribuindo para a formação de outros compostos potencialmente nefastos (Patel e col., 1999).

Contudo, embora se tenha identificado a mitocôndria como a principal fonte geradora de ROS no exercício agudo, sabe-se que espécies reactivas e carregadas electricamente podem escapar aos sistemas antioxidantes da matriz mitocondrial, difundindo-se através da membrana mitocondrial interna e externa, citosol e sarcolema, sem intervir em nenhuma outra reacção química. Uma reacção processada através do endotélio capilar, no compartimento vascular será ainda menos provável (Reid, 2001): a xantina-oxidase (XO) representa uma fonte alternativa de ROS. No músculo esquelético, a XO localiza-se principalmente no endotélio vascular (Linder e col., 1999). A administração de inibidores da enzima diminui a libertação do radical superóxido no espaço vascular dos músculos em contracção (Stofan e col., 2000). Assim, contrariamente ao que ocorre com a mitocôndria, que gera ROS no estado basal, os ROS derivadas da XO podem desempenhar um importante papel na resposta inflamatória (ao exercício excêntrico, ao exercício físico de alta intensidade, ao exercício prolongado) e na lesão provocada por processos de isquémia-reperfusão (Kadambi e Skalak, 2000).

A hipoxantina forma-se no músculo durante o exercício físico intenso, verificando-se um acentuado aumento da passagem desta purina do músculo para o sangue (Kaya e col., 2006). Assim, a quantidade de hipoxantina que se acumula no sangue dependerá principalmente da intensidade do exercício. Estes níveis de hipoxantina do plasma podem servir de substrato para a xantina-oxidoreductase (XOR) na parede dos vasos dos diferentes órgãos. Considerando a localização da XOR, a formação da xantina e ácido úrico ocorrerá

após a saída da hipoxantina da célula muscular e quando ela alcança a parede dos vasos sanguíneos ou de qualquer outro tecido, via sanguínea. Existem 2 vias através das quais a XO parece participar no dano muscular induzido pelo exercício físico. A XO pode danificar os lípidos da membrana celular, com consequente saída do conteúdo citosólico, perda de viabilidade celular e necrose tecidual. Esta hipótese implicaria que o exercício induzisse a conversão da xantina-desidrogenase (XDH) a XO no músculo e uma presença suficiente de hipoxantina (Fig. 29).

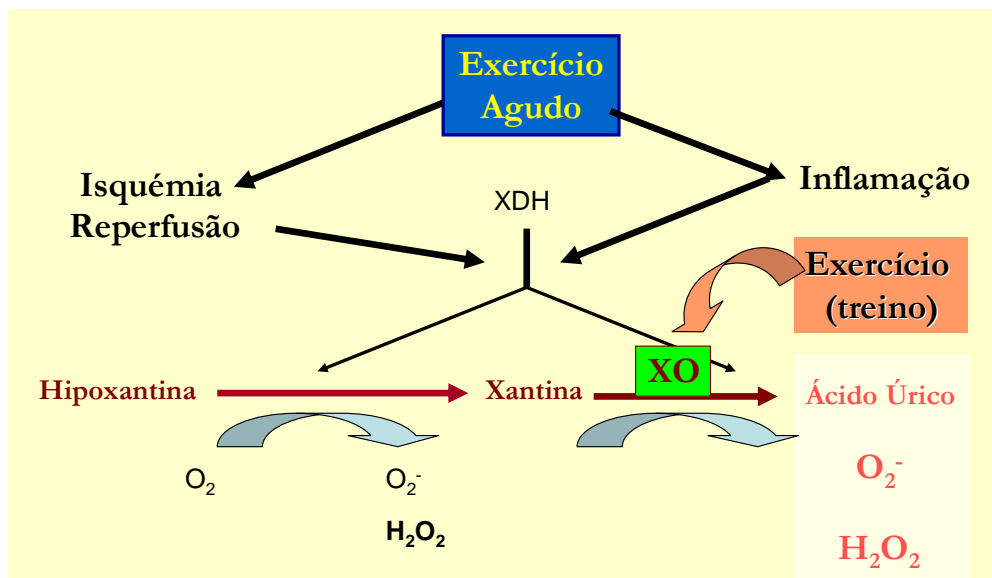


Figura 29 - Processo de isquemia – reperfusão e dano associado (Retirado de Teixeira de Lemos, 2007a). No exercício praticado de forma aguda ocorre um processo de isquemia com a conversão da Xantina - desidrogenase (XDH) a Xantina - Oxidase (XO) e uma degradação dos nucleótidos de adenina a hipoxantina. A reintrodução do oxigênio molecular durante a reperfusão pode gerar uma grande quantidade de superóxido.

O exercício intenso pode induzir a peroxidação lipídica, condicionando diversas alterações como a inativação de enzimas da membrana celular, diminuição da actividade do sistema imunitário e progressão de doenças crónico-degenerativas, como o cancro e doenças cardiovasculares (Viitala e col., 2004). A peroxidação lipídica é influenciada por

diversos factores (Mataix e col., 1998). No entanto, os resultados de diversos estudos em modelos animais envolvendo a medição de peroxidação lipídica resultante do stresse oxidativo induzido pelo exercício agudo em órgãos e tecidos revelaram-se divergentes (Radak e col., 2001; Kayatekin e col., 2002; Turgut e col., 2003; Kinnunen e col., 2005). Os factores que condicionam o aumento da peroxidação lipídica durante e após o exercício são a intensidade desse exercício, o nível de aptidão física, o estado antioxidante dos indivíduos (Baer e Ayres, 2001), o tecido, a dieta (Mataix e col., 1998) e a recuperação (Leaf e col., 1997).

2.3.2 – Alterações no equilíbrio oxidativo induzidas pelo exercício crónico

Até agora destacaram-se os efeitos nocivos dos radicais livres gerados durante o exercício físico agudo e extenuante. No entanto, sabe-se que o EF, sobretudo quando praticado de forma moderada (exercício-treino), constitui uma prática sã e benéfica, utilizada para a prevenção de inúmeras doenças.

O exercício crónico, de intensidade moderada, revelou-se uma prática favorecedora da homeostase oxidativa de células e tecidos, ao diminuir os níveis basais de danos oxidativos e aumentar a resistência ao stresse oxidativo (Niess e col., 1999; Di Meo e Venditti, 2001; Cooper e col., 2002) sendo, neste sentido, benéfico para a saúde. Na verdade, o exercício regular (exercício-treino) promove adaptações na capacidade antioxidante, protegendo as células dos efeitos nocivos do stresse oxidativo, prevenindo danos celulares subsequentes (Aguilo e col., 2003). Embora os níveis das enzimas antioxidantes dependam do tipo de exercício e dos tecidos analisados (Alessio e col., 2000; Semin e col., 2000; Terblanche, 2000; Oh-Ishi e col., 1997; Navarro-Arévalo e Sánchez-Del-Pino, 1998), as ROS produzidas numa única sessão de treino são capazes de estimular

a expressão das enzimas antioxidantes (Ji, 1995; Sen, 1995) através de mecanismos que ainda não estão completamente esclarecidos (Ji, 2007).

Os indivíduos sujeitos a exercício regular revelam uma boa adaptação ao stresse oxidativo, evidenciada por uma diminuição do dano no ADN, pelos níveis mantidos de oxidação proteica e por um aumento da resistência face à administração crónica de peróxido de hidrogénio (Radak e col., 2000). O treino é, ainda, capaz de alterar o metabolismo das purinas, diminuindo a disponibilidade do substrato para a XO, no músculo treinado, e a concentração plasmática de hipoxantina e ácido úrico, no plasma.

2.3.3 – Exercício físico regular, stresse oxidativo E DMT2

O stresse oxidativo tem sido frequentemente implicado na patogénese das doenças micro e macrovasculares observadas em indivíduos diabéticos. Alguns dados sustentam um papel da actividade física na redução da peroxidação dos lípidos. Com efeito, se o exercício físico regular pode mostrar um efeito protector contra o stresse oxidativo em indivíduos com diabetes mellitus, então a sua utilização, enquanto medida terapêutica não-farmacológica para a DMT2, poderá vir a tornar-se ainda mais atractiva (Atalay e col., 2002).

As adaptações cardiovasculares, observadas pela prática de exercício físico regular, incluem, como já referido, diminuição da pressão arterial, da agregação e adesividade plaquetares e o aumento do fluxo sanguíneo cardíaco (Gielen e col., 2001). Estas adaptações poderão ser mediadas, pelo menos em parte, por uma sobre-regulação da produção basal de monóxido de azoto (NO). Consistente com esta ideia, está o facto de terem sido referidos aumentos na produção de NO em indivíduos que praticaram exercício crónico, coincidentes com a diminuição da pressão arterial e com a diminuição da activação plaquetar (Dandona e col., 2001; Lewis e col., 1999). O aumento da produção de

NO, observado durante uma sessão de exercício, é capaz de induzir adaptações protectoras por interacção com vários factores de transcrição, influenciando, desse modo, a expressão génica de enzimas antioxidantes (Miyazaki e col., 2001; Meilhac e col., 2001; Bogdan, 2001; Fukai e col., 2000).

A exposição repetida a níveis moderados de stresse oxidativo, como ocorre no exercício-treino, pode desencadear, por parte do organismo, adaptações que visam reduzir a agressão oxidativa e que consistem na diminuição da produção de superóxido ou na sobreactivação das enzimas antioxidantes (Fukai e col., 2000).

Nos animais diabéticos submetidos a protocolo de natação observou-se um aumento da actividade das enzimas antioxidantes com diminuição concomitante da agressão oxidativa (Retirado de Teixeira de Lemos e col., 2009). O decréscimo dos níveis de ácido úrico encontrado nos animais diabéticos ZDF (*fa/fa*) submetidos a protocolo de exercício representa um efeito benéfico e sugere uma possível regulação da actividade da enzima xantina-oxidase (Fig. 30). Considerando que a diminuição da actividade da xantina-oxidase poderá constituir uma estratégia terapêutica para o tratamento de várias patologias associadas à DMT2 (Manzato, 2007), o exercício físico moderado praticado de forma regular poderá constituir uma medida preventiva e coadjuvante da terapêutica.

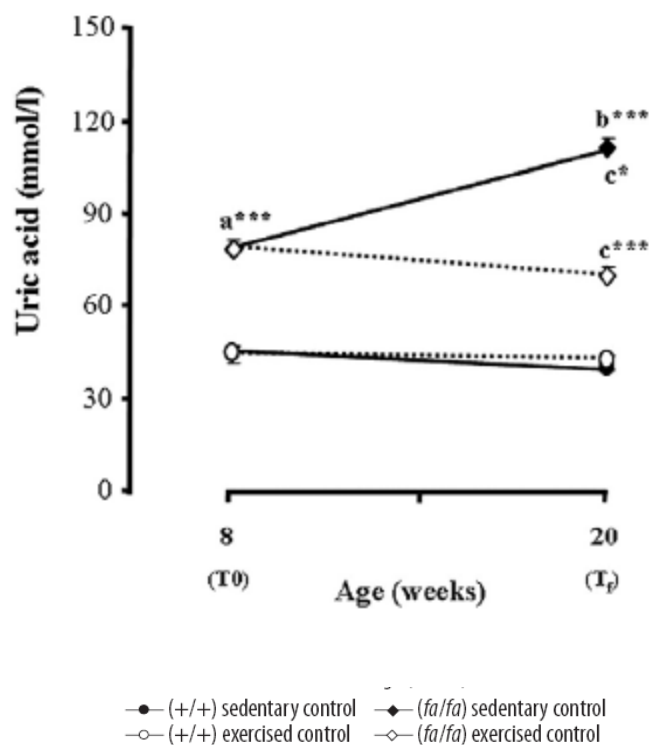


Figura 30 - Efeito do exercício físico regular (treino) nos níveis séricos de ácido úrico em ratos diabéticos ZDF *fa/fa* e seus controlos ZDF *+/+* não diabéticos e não obesos. Significância estatística: ^a*fa/fa* vs. *+/+*; ^bTf vs. T0; ^cratos exercitados vs. ratos sedentários; *P < 0.05, and ***P < 0.001. 8 (T0) e 20(Tf) semanas de vida (Retirado de Teixeira de Lemos e col., 2009).

A diminuição da agressão oxidativa nos animais diabéticos submetidos a protocolo de exercício constituiu uma medida da efectividade do exercício físico como antioxidante. A protecção encontrada poderá dever-se à capacidade que o treino tem demonstrado em aumentar os níveis de antioxidantes e a actividade das enzimas antioxidantes (Leeuwenburgh e Heinecke, 2001), traduzido no trabalho de Teixeira de Lemos e col., 2007b por um aumento da capacidade antioxidante total (TAS) e da actividade da superóxido-dismutase (SOD) (Fig. 31).

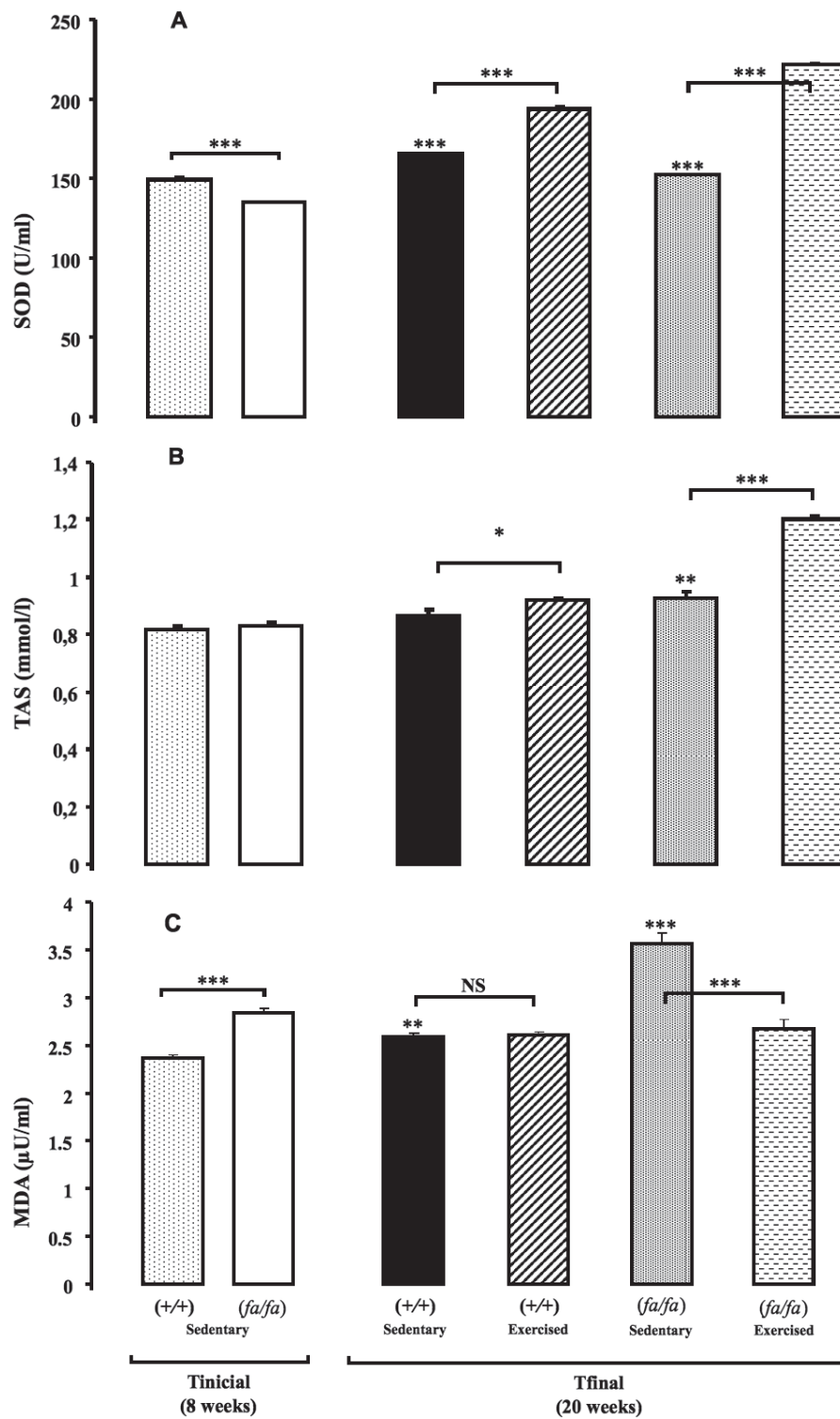


Figura 31 - Efeito do exercício físico regular na actividade sérica de SOD (A), TAS(B) e nos níveis de malondialdeído (MDA) (C) em ratos diabéticos ZDF fa/fa e seus controlos ZDF +/+ não diabéticos e não obesos (Retirado de Teixeira de Lemos e col., 2007b).

Por outro lado, o exercício foi capaz de prevenir o aumento dos TG plasmáticos (Tabela 3), diminuindo assim a sua contribuição para a peroxidação lipídica. Também o decréscimo dos níveis de 3-nitrotirosina (3-NT) nos ratos diabéticos submetidos a protocolo de exercício reflecte uma diminuição significativa da presença de peroxinitrito, provavelmente devido a efeitos de adaptação e de aumento de actividade enzimática da SOD (Fig. 31), que só pode ocorrer quando o exercício praticado é moderado e se prolonga por várias semanas. Assim, o treino poderá ser capaz de aumentar a expressão génica da eNOS e a sua fosforilação (Fukai e col., 2000) e proteger as células endoteliais.

2.4 – O exercício físico e a inflamação na DMT2

Face à crescente evidência de que a inflamação contribui para a IR e a DMT2, têm sido estudados, como predictores da doença, diferentes citocinas e marcadores de fase aguda. Sabendo-se que o EF desempenha um papel importante na prevenção e tratamento da patologia diabética, mediado em parte pelas alterações do estado inflamatório, afigura-se importante examinar os efeitos do exercício físico na proteína C reactiva (PCR), adiponectina, IL-6 e TNF- α .

A primeira questão que se põe é a de saber de que forma o exercício físico regular está correlacionado com os marcadores de inflamação. Vários estudos clínicos onde se avaliaram os níveis plasmáticos ou séricos de marcadores de inflamação, em doentes com doença coronária e em indivíduos sem patologia, evidenciaram após a prática de um programa de exercício regular uma diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (Church e col. 2002; Lakka e col. 2003; Kasapis e Thompson 2005), excepção feita ao estudo realizado por Ferrier e col. (2004) em doentes obesos.

A diminuição observada nos níveis de PCR sugere que a prática de actividade física possui actividade anti-inflamatória. Petersen e Pedersen (2005) estudaram os efeitos anti-inflamatórios do exercício agudo em indivíduos saudáveis. Os autores relataram que nos indivíduos que receberam baixas doses de *E. coli* e que não praticaram exercício, a endotoxina duplicou ou triplicou os níveis de TNF- α . No entanto, num grupo de indivíduos previamente exercitados (3h de bicicleta estática), a endotoxina foi incapaz de gerar processo inflamatório.

Constatou-se ainda que o exercício induz uma resposta por parte das citocinas diferente da que ocorre no caso da inflamação (Febbraio e Pedersen, 2002; Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000; Pedersen e col, 2001; Suzuki e col., 2002). A IL-6 é a primeira citocina presente na circulação durante o exercício (Fig. 32). Os níveis de IL-6 aumentam de uma forma exponencial em resposta ao exercício (acima de 100 vezes) e diminuem no pós-exercício (Febbraio e Pedersen, 2002). Acresce a este facto o relato de que a proteína IL-6 está expressa nas fibras contrácteis do musculo esquelético (Penkowa e col., 2003; Hiscock e col., 2004) e que ocorre libertação de IL-6 do músculo esquelético durante o exercício (Steensberg e col., 2001), o que não acontece com o TNF- α .

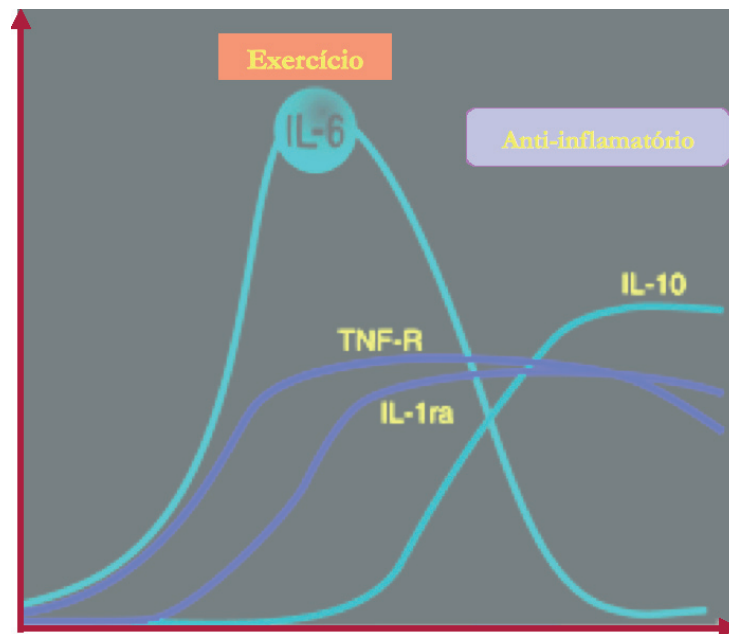


Figura 32 - Resposta das citocinas ao exercício agudo (Adaptado de Petersen e Pedersen, 2005). A resposta não inclui TNF- α nem IL-1 mas mostra um aumento vincado da IL-6, o qual é seguido pela IL-1ra, TNF-R e IL-10. O aumento da PCR só se faz sentir 8-12 horas mais tarde.

2.4.1 – Efeitos do exercício agudo nos marcadores de inflamação

Sabe-se que, quando praticado de forma aguda, o exercício aumenta a secreção da IL-6 no músculo-esquelético e no TA (Pedersen e col., 2004), embora o mecanismo subjacente a esse aumento seja diferente nos dois tecidos. No músculo-esquelético, o aumento da secreção parece estar relacionado com a contracção muscular *per se* e na existência de baixos níveis de glicogénio muscular (Pedersen e col., 2004). Experiências realizadas em humanos e animais indicaram que o exercício é capaz de induzir a acumulação de receptores de IL-6, independentemente de um aumento concomitante nos níveis de IL-6 (Keller e col., 2005). Por outro lado, a IL-6 apresenta também efeitos anti-inflamatórios, na medida em que estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e a IL-1ra (Petersen e Pedersen, 2005), ao mesmo tempo que suprime a produção de TNF- α (Starkie e col., 2003).

Se considerarmos que o músculo-esquelético é dos órgãos mais extensos do corpo humano, a descoberta de que a contração muscular produz citocinas leva-nos a encarar o músculo-esquelético como um órgão endócrino que produz, em resposta à contração muscular, miocitocinas capazes de influenciar o metabolismo e modificar a produção de citocinas noutros tecidos e/ou órgãos, nomeadamente ao nível do TA. Poderá até considerar-se que as miocinas e as citocinas poderão interagir e/ou até mesmo opor-se, obtendo-se como resultado final os efeitos benéficos do exercício (Fig. 33).

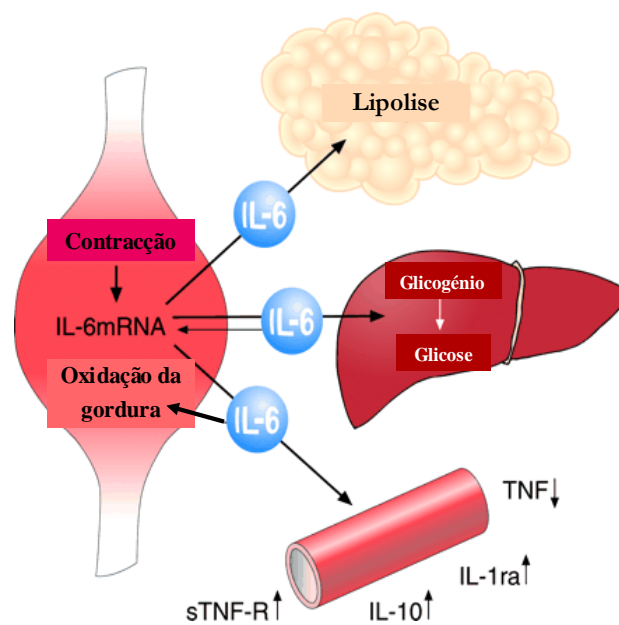


Figura 33 - A contração das fibras musculares produz e liberta IL-6 que, por sua vez, apresenta vários efeitos metabólicos (Adaptado de Petersen e Pedersen, 2005).

Relativamente à PCR, observou-se um pequeno aumento dos seus níveis no dia seguinte à prática de exercício agudo de longa duração (Pedersen e col., 2000).

A investigação dos efeitos do exercício agudo nos níveis de adiponectina tem mostrado resultados contraditórios. Alguns estudos referem não haver efeitos provocados pelo exercício agudo nos níveis de adiponectina em indivíduos saudáveis e com peso

normal (Ferguson e col., 2004; Kraemer e col., 2003; Punyadeera e col., 2005). Por outro lado, Jurimae e col. (2005) relatam, também em indivíduos saudáveis e com peso normal, uma diminuição significativa imediatamente após o exercício e um aumento significativo 30 minutos após o exercício. Já Jamurtas e col. (2006), em estudo realizado em indivíduos saudáveis mas com excesso de peso, não constataram alteração, nem imediata nem prolongada, dos níveis de adiponectina.

2.4.2 – Efeitos do exercício regular nos marcadores de inflamação

Estudos longitudinais mostraram que o treino regular induz a redução dos níveis de PCR, o que sugere que o exercício físico pode reduzir ou suprimir a inflamação subcrônica em idosos e em indivíduos com patologias como a DMT2, resistência à insulina, doença cardiovascular e outras (Fallon e col., 2001; Mattusch e col., 2000). Na verdade, o exercício físico, quando praticado regularmente, associa-se não só à diminuição da PCR como também de TNF- α , IL-1 β e IL-6 no músculo-esquelético de doentes com insuficiência cardíaca (Gielen e col., 2003), havendo também atenuação da produção de citocinas aterogénicas (IL-1 α ; TNF- α , Interferon- γ) pelas células mononucleares e, em simultâneo, aumento da produção de citocinas ateroprotectoras (IL-4, IL-10 e TGF- β 1) (Smith e col., 1999).

Estes efeitos serão, de facto, secundários à libertação de IL-6 que, por sua vez, induz o aparecimento de proteínas anti-inflamatórias, IL-1ra e IL-10. Em simultâneo, a IL-6 inibe a produção de TNF- α , confirmada por estudos efectuados em animais (Matthys e col., 1995; Mizuhara e col., 1994). Mas, o exercício suprime a secreção de TNF α por outras vias que não a da IL-6, como mostram os resultados obtidos com ratinhos *knock-out* para a IL-6 submetidos a protocolo de exercício (Keller e col., 2004).

Quanto aos efeitos da prática de exercício físico regular nos níveis de adiponectina, os resultados são díspares. Vários trabalhos mostraram que o exercício crônico (programas de exercício praticados de 6 semanas a 6 meses) não induzia modificações dos níveis de adiponectina (Boudou e col., 2003; Hulver e col., 2002; Yatagai e col., 2003). Já Kriketos e col. (2004) referiram, após 2-3 sessões de exercício moderado, um aumento significativo dos níveis de adiponectina (260%), que permanecem elevados durante 10 semanas, sem modificação do peso corporal.

Nos trabalhos realizados no IFTE da FMUC, impunha-se saber se um programa de exercício físico regular poderia ser capaz de reduzir o processo inflamatório verificado nos ratos diabéticos obesos ZDF (*fa/fa*), independentemente da existência ou não de perda de peso (Teixeira de Lemos e col., 2007c). Os resultados obtidos evidenciaram a capacidade anti-inflamatória do programa de exercício protocolado, uma vez que preveniu o aumento das citocinas pró-inflamatórias e da proteína de fase aguda (PCR) nos ratos submetidos a exercício, ao mesmo tempo que promoveu o aumento da citocina anti-inflamatória, a adiponectina (Fig. 34).

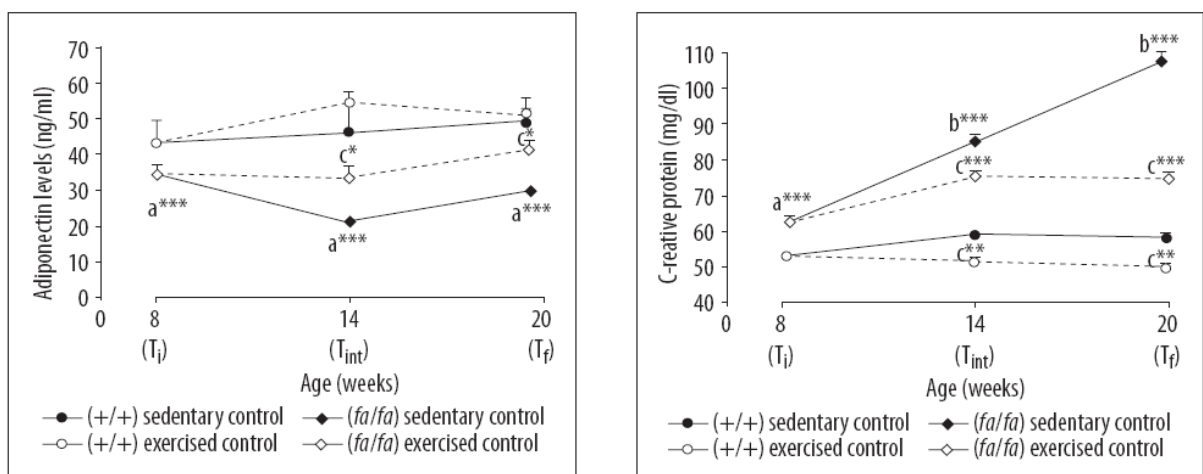


Figura 34 - Efeito do exercício físico regular (treino) nos níveis séricos de adiponectina (painel esquerdo) e proteína C reactiva (painel direito) em ratos diabéticos ZDF *fa/fa* e seus controlos ZDF *+/+* não diabéticos e não obesos Significância estatística: ^a*fa/fa* vs. *+/+*; ^bT_f vs. T₀; ^cratos exercitados vs. ratos sedentários; *P < 0.05, and ***P < 0.001. 8 (T₀) e 20(T_f) semanas de vida (*Retirado de Teixeira de Lemos e col., 2007c*).

A prática do protocolo de exercício em estudo, durante 12 semanas, não só preveniu o decréscimo dos níveis de adiponectina em ratos diabéticos ZDF (*fa/fa*) como foi mesmo capaz de aumentar os seus níveis séricos. O aumento dos níveis de adiponectina é de grande importância, na medida em que origina uma redução dos níveis de glicose. Este efeito de diminuição da glicose causado pela adiponectina tem sido atribuído, em grande parte, à activação da via da proteína-quinase activada por AMP (AMPK), que é também uma via activada pelo exercício. Desconhece-se, no entanto, a possibilidade de haver um efeito aditivo ou sinérgico entre a estimulação da AMPK pela adiponectina e pelo exercício físico. Tendo sido atribuída à adiponectina acção anti-inflamatória, prevê-se que ela desempenhe um papel na modulação dos níveis de PCR (Shulze e col., 2004; Ravin e col., 2005). Os resultados obtidos no estudo em ratos ZDF, já citado, mostraram que, no grupo diabético ZDF (*fa/fa*) submetido ao protocolo de exercício, houve prevenção do aumento dos níveis de PCR ao qual está associada uma melhoria do perfil metabólico (Teixeira de Lemos e col., 2009). Nos animais diabéticos ZDF (*fa/fa*) que praticaram exercício, a diminuição observada nos níveis de PCR foi acompanhada de uma diminuição importante da IL-6 e TNF- α circulantes (Fig. 35). Estes efeitos são particularmente importantes, na medida em que os doseamentos foram efectuados 48 horas após a última sessão de treino, sugerindo, deste modo, um prolongamento do efeito anti-inflamatório obtido aquando da prática de uma única sessão de treino.

A questão que imediatamente se coloca é a de saber de que forma o exercício provocou esse efeito quando o único facto que ocorreu nestes animais foi a contracção muscular. De facto, estão associados com esse aumento a melhoria na homeostasia da glicose, a melhoria do perfil lipídico e da insulino-resistência. Desconhecem-se, no entanto, os mecanismos capazes de ligar a contracção muscular aos efeitos benéficos do exercício físico.

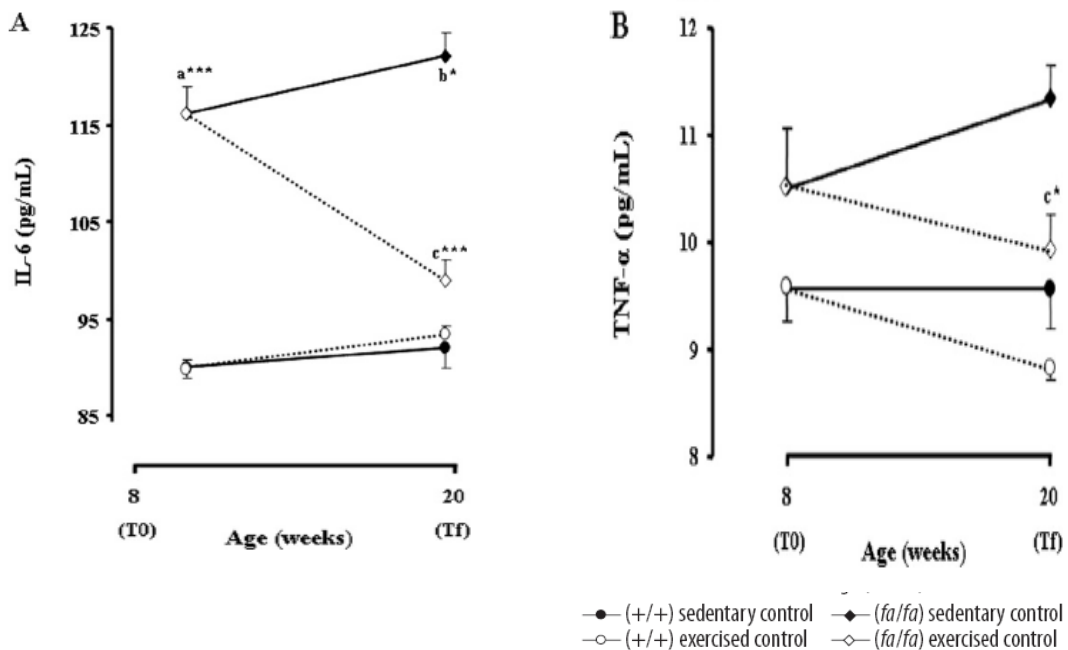


Figura 35 - Efeito do exercício físico regular (treino) nos níveis séricos de IL-6 (A) e TNF- α (B) em ratos diabéticos ZDF *fa/fa* e seus controles ZDF *+/+* não diabéticos e não obesos Significância estatística: ^a*fa/fa* vs. *+/+*; ^bTf vs. T0; ^cratos exercitados vs. ratos sedentários; *P < 0.05, and ***P < 0.001. 8 (T0) e 20(Tf) semanas de vida (Retirado de Teixeira de Lemos e col., 2009).

Assim, parece evidente que o efeito benéfico do exercício pode resultar da capacidade de diminuir a produção de marcadores de inflamação e de, simultaneamente, aumentar índices anti-inflamatórios, reduzindo, assim, nos doentes com DTM2 a mortalidade e a morbidade associadas às respectivas complicações diabéticas.

2.5 – Que tipo de exercício físico prescrever na diabetes tipo 2?

A prescrição de actividade física é útil para motivar os indivíduos diabéticos a iniciar um programa de actividade física, bem como para manter este hábito por toda a vida. O tipo de exercício e a sua taxa de progressão deverão ser, tanto quanto possível, individualizados.

Para diabéticos sem complicações ou limitações significativas devem ser indicados exercícios aeróbicos, tais como caminhada, ciclismo, corrida, natação ou dança, visando estimular a capacidade cardio-respiratória, a massa corporal, a força muscular e a resistência muscular. Para estes indivíduos, é importante prescrever um tipo de actividade que efectivamente possa maximizar o gasto energético, já que a obesidade e a diabetes estão frequentemente associadas (ACSM, 2000).

A frequência, a intensidade, a duração e o tipo de actividade física são características a considerar. Quanto à frequência, o *American College of Sports Medicine* (ACSM) recomenda, para todos os indivíduos, um programa de exercício pelo menos três a cinco dias por semana. Em relação à intensidade, o ACSM recomenda, para a maioria dos indivíduos com diabetes, o exercício de intensidade baixa a moderada. Relativamente à duração do exercício, inicialmente, estes indivíduos devem ter sessões de 10 a 15 minutos e, progressivamente, aumentar para 30 minutos, de modo a atingir o gasto calórico recomendado, podendo a actividade física também ser repartida por três sessões de 10 minutos. A duração da actividade deve, depois, ser gradualmente aumentada para aproximadamente 60 minutos, para acomodar a capacidade funcional e a condição clínica do diabético, dado que é comum estes serem obesos e idosos, precisando de longo período

de adaptação. Em resumo, a duração do treino deve ser de 20 a 60 minutos por dia, dependendo do nível inicial de aptidão física (ACSM, 2000).

Na prescrição do exercício físico, deve atender-se à existência ou não de excesso de peso, isto porque, quando há necessidade de reduzir a massa gorda, é necessária a recomendação da prática de 80 a 90 minutos de actividade física ligeira e de 60 minutos de actividade moderada (Saris e col., 2003). Esta poderá ser praticada de forma contínua ou fraccionada ao longo do dia, de modo a que se atinja um dispêndio energético de pelo menos 2000-2500 Kcal/semana, repartido por 5 dias.

É ainda de realçar que a quantidade de exercício físico (EF) é mais importante do que a sua intensidade. Os hábitos de marcha à velocidade normal já melhoram, num curto espaço de tempo, a sensibilidade à insulina, mesmo sem redução do peso (Hu e col., 1999; Duncan e col., 2003). No entanto, apesar da quantidade de EF praticada ser o factor determinante, a prática de actividades mais vigorosas (pelo menos 90 min/semana de exercício aeróbico vigoroso), poderá, nalguns casos, trazer benefícios acrescidos no estado geral do indivíduo, na sensibilidade à insulina e na DTM2 em particular (McAuley e col., 2002).

Em conclusão, o valor terapêutico do exercício físico é amplamente reconhecido, no entanto, é gravemente limitado pela incapacidade da grande maioria dos doentes em implementar e manter as alterações do estilo de vida, sem supervisão constante. A adesão a qualquer programa de intervenção que advogue o exercício físico regular e a redução do

peso é geralmente de curta duração, para além de que a grande maioria dos doentes nem sequer considera a possibilidade de participar.

Em face do aumento persistente e crescente da incidência da incidência de diabetes tipo 2, são urgentemente necessárias novas estratégias para lidar com este problema. Temos de encarar o facto de que a maioria dos estudos realizados em adultos tem apresentado resultados desanimadores a longo prazo, demonstrando que a motivação dos doentes é o factor limitante nestas intervenções. Os bons resultados são normalmente limitados a um breve período de supervisão apertada, para desaparecerem lentamente assim que o doente volta à sua vida normal. A epidemia do excesso de peso e da inactividade física atinge já os grupos etários mais jovens, sendo portanto fundamental instituir a prática do exercício físico regular desde muito cedo.

VI. REFLEXÕES FINAIS

Apesar dos grandes avanços na medicina durante os últimos anos, a cura para a Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) parece ainda inatingível e a terapêutica farmacológica mostrou-se insuficiente, surgindo a necessidade de medidas de mudança de estilo de vida, como forma de prevenção do crescimento desta doença, bem como do retardamento da sua progressão.

Neste estado do conhecimento médico, há que ter em conta o combate ao sedentarismo, factor este que, a par com a alimentação, é da maior importância pela influência que pode exercer sobre o aparecimento e progressão da DMT2. A actividade física moderada é benéfica para o diabético não só porque provoca uma melhoria da disglucemia como também diminui a mortalidade global. No entanto, os seus efeitos ainda não são totalmente conhecidos, pensando-se que o exercício físico quando praticado de forma regular, poderá contribuir para a melhoria geral do dismetabolismo diabético e para a diminuição das complicações cardiovasculares.

A proposta recente de condensar num único fármaco vários princípios activos (*polypill*), a ser utilizado como ferramenta na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular e da DMT2, é, em teoria, aparentemente muito atractiva. Porém, para além dos efeitos secundários quase inerentes a tão grande leque de possíveis interacções medicamentosas, uma *polypill* antidiabética precisará de ser adaptada a um ou vários estadios do dismetabolismo diabético, na medida em que, como se sabe, estamos em presença de uma patologia que sofre agravamento progressivo. Merece também ser tomado

em conta não só o tamanho e peso da formulação como também a perda de flexibilidade terapêutica, essencial para controlar as alterações metabólicas e para lidar com as alterações da pressão arterial.

Ao longo do presente artigo de revisão fizemos referência aos efeitos do exercício físico na correção dos factores de risco da DMT2, verificando-se similitude entre a sua acção e a da suposta *polypill* antidiabética, com a vantagem de não apresentar efeitos secundários e com eventual maior eficácia metabólica.

O trabalho experimental desenvolvido no IFTE da FMUC (Teixeira de Lemos e col., 2007b, 2007c e 2009), referido ao longo do texto, mostrou que a prática de um protocolo de natação (1h/3x/semana durante 12 semanas) por ratos ZDF (*fa/fa*), um modelo de DMT2 com obesidade, hiperglicemia e hiperinsulinemia, embora não tenha conseguido a reversão total mas apenas o atraso no agravamento do dismetabolismo diabético, comportou-se como um antidiabético ideal possuidor de efeito pleotrófico por actuação a diferentes níveis. O exercício regular deverá, por isso, ser utilizado como coadjuvante da terapêutica medicamentosa, permitindo uma redução na dose de fármaco a administrar, o que se revestirá de particular importância quando consideramos a epidemia de obesidade e insulino-resistência que aparece já em crianças e adolescentes.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACSM. Position Statement. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(7): 1345-60.

ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2006, Vol. 29.

ADA. Standards of medical care in diabetes - 2007. *Diabetes Care.* 2007; 30:Suppl 1:S4-S41.

ADA. Nutritional principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care,* 2004; 27 (Suppl. 1): 536-46.

ADA. Position Statement. Diabetes and Exercise. *Diabetes Care.* 2002; 25(1): S64-7.

Aguilo A, Tauler P, Pilar Guix M, Villa G, Cordova A e col. Effect of exercise intensity and training on antioxidants and cholesterol profile in cyclists. *J Nutr Biochem.* 2003; 14(6): 319-25.

Alessio HM, Hagerman AE, Fulkerson BK, Ambrose J, Rice RE, Wiley RL. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(9): 1576-81.

Anton-Kuchly B, Ranganathan S, Potiron M, Louvet S, Charbonnel B, Krempf M e col. Effect of a protein-sparing diet on responses to exercise in obese subjects. *J Sports Med Phys Fitness.* 1993; 33(1):59-64.

Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 296-306.

Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL e col. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 1545-52.

Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *Journal of Sports Science and Medicine.* 2002; 1: 1-14.

Backer JM, Myers MG Jr, Shoelson SE, Chin DJ, Sun XJ, Miralpeix M, e col. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. *EMBO J.* 1992; 11(9):3469-79).

Baer JT, Ayres SA. Estrogen levels and lipid peroxidation following exercise. *Prev cardiol.* 2001; 4(2): 85-87.

Baudler S, Krone W, Bruning JC. Genetic manipulation of the insulin signaling cascade in mice-potential insight into the pathomechanism of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003; 17(3):431-43.,

- Beckman JA, Creager MA, Libby P.** Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002; 287(19):2570-81.
- Bell RA, Mayer-Davis EJ, Martin MA e col.** Associations between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2000; 53: 1630-6.
- Berg A, Frey I, Baumstark MW, Halle M, Keul J.** Physical activity and lipoprotein lipid disorders. *Sports Med*. 1994; 17(1): 6-21.
- Berg AH, Combs TP, Scherer PE.** ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13(2): 84-9.
- Anton- Pold R, Jensen LS, Jessen N e col.** Long-term AICAR administration and exercise prevents diabetes in ZDF rats. *Diabetes*. 2005; 54(4): 928-34.
- Bhaskarabhatla KV, Birre R.** Physical activity and diabetes mellitus. *Compr ther*. 2005; 31(4):291-8.
- Bloomer RJ, Goldfarb AH.** Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol*. 2004; 29(3): 245-63.
- Bogdan C.** Nitric Oxide and the regulation of gene expression. *Trends Cell Biol*. 2001; 11(2): 66-75.
- Bouché C, Rizkalla SW, Luo T e col.** Five-week, low-glycemic index diet decreases total fat mass and improves plasma lipid profile in moderately overweight nondiabetic man. *Diabetes Care*. 2002; 25: 822-8.
- Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier JF.** Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetes men. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(5):421-4.
- Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ.** Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001; 286(10):1218-27.
- Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S.** Low-glycemic index diet in the management of diabetes . A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2261-7
- Brown L, Rosner B, Willet WW, Sacks FM.** Cholesterol lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis . *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 30-42.
- Brownlee M.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414(6865):813-20.
- Brownlee M.** Negative consequences of glycation. *Metabolism*. 2000; 49(2 Suppl 1):9-13.

- Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrao CE, Krieger EM.** Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2000; 36(6): 1018-22.
- Brum PC, Forjaz C, Tinucci T, Negrão CE.** Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Rev Paul Educ Fis*. 2004; 18: 21-31.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC.** Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52(1): 102-10.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM e col.** Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Eng J Med*. 1999; 341: 1097-1105.
- Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Buchan I, Day N, Khaw KT.** Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation*. 2007 18;116(25): 2933-43.
- Carvalho MM, Padez MC, Moreira PA, Rosado VM.** Overweight and obesity related to activities in Portuguese children, 7-9 years. *Eur J Public Health*. 2007; 17(1):42-6.
- Cazzola R, Russo-Volpe S, Cervato G, Cestaro B.** Biochemical assessments of oxidative stress, erythrocyte membrane fluidity and antioxidant status in professional soccer players and sedentary controls. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33(10):924-30
- Cefalu WT, Cannon CP.** Atlas de Risco cardiometabólico. *Informa Healthcare USA, Inc.* 2007
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC.** Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994; 17:961-9
- Chandalia M, Garg A, Lutjohann D e col.** Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1292-8
- Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W e col.** Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004; 53(9):1233-42.
- Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Kokkinos PF, Stefanadis C, Toutouzias P.** The association between physical activity and the development of acute coronary syndromes in treated and untreated hypertensive subjects. *J Clin Hypertens*. 2003; 5(2): 115-20.
- Cnop M, Hannaert JC, Gruppings AY, Pipeleers DG.** Low density lipoprotein can cause death of islet beta-cells by its cellular uptake and oxidative modification. *Endocrinology*. 2002;143(9): 3449-53.
- Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ e col.** Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 1995; 55: 1018-23.

- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L.** Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. *J Clin Invest.* 2001; 108(12):1875-81.
- Cooper CE, Vollaard NB, Choueiri T, Wilson MT.** Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2002; 30(2): 280-5
- Crinnion JN, Homer-Vanniasinkam S, Parkin SM, Gough MJ.** Role of neutrophilendothelial adhesion in skeletal muscle reperfusion injury. *Br J Surg.* 1996; 83(2): 251-4
- Czech MP, Corvera S.** Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem.* 1999; 274(4):1865-8)
- Dandona P, monthanty P, Hamouda W, Ghanim H, Aljada A, Garg R e col.** Inhibitory effect of a two day fast on reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes and plasma ortho-tyrosine and meta-tyrosine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(6): 2899-902.
- Teixeira de Lemos E, Reis F, Baptista S e col.** Exercise training is associated with improved levels of C-reactive protein and adiponectin in ZDF (type 2) diabetic rats. *Med Sci Monit.* 2007c ;13(8): BR168- 74.
- De Luca C, Olefsky J.** Stressed out about obesity and insulin resistance. *Nat Med.* 2006; 12:41-2 31.,
- DECODE Study Group.** Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Lancet.* 1999; 354: 617-21.
- DeFronzo RA.** Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia.* 1992; 35(4):389-97.
- Devlin JT.** Effects of exercise on insulin sensivity in humans. *Diabetes Care.* 1992; 15(11):1690-3.
- Di Meo S, Venditti P.** Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *Biol Signals Recept.* 2001; 10(1-2):125-40
- Dominiczak MH.** Metabolic syndrome . *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14(3):329-32.
- Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW.** Exercise training, without weight loss, increases insulin sensivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care.* 2003; 26(3): 557-62.
- Eaton MD, Hodgson DR, Evans DL, Rose RJ.** Effects of low- and moderate-intensity training on metabolic responses to exercise in thoroughbreds. *Equine Vet J Suppl.* 1999; 30:521-7.

- Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB.** Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med.* 1998; 19(4-5): 221-357.
- El-Assaad W, Buteau J, Peyot ML, e col.** Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology.* 2003; 144:4154-4163.
- Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA.** Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care.* 2000 23(8):1207-8.
- Ezenwaka CE, Nwagbara E, Seales D, Okali F, Hussaini S, Raja B, Wheeler V, Sell H, Avci H, Eckel J.** A comparative study of the prevalence of the metabolic syndrome and its components in type 2 diabetic patients in two Caribbean islands using the new International Diabetes Federation definition. *Arch Physiol Biochem.* 2007; 113(4-5):202-10.
- Fallon KE, Fallon SK, Boston T.** The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med.* 2001; 35(3): 170-3.
- Febbraio MA, Pedersen BK.** Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002; 16(11): 1335-47.
- Ferguson MA, Gutin B, Le NA, Karp W, Litaker M, Humphries M e col.** Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *In J Obes relat metab Disord.* 1999; 23(8): 889-95.
- Ferguson MA, White LJ, McCoy S, Kim HW, Petty T, Wilsey J.** Plasma adiponectin responde to acute exercise in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 91(2-3): 324-9.
- Ferrier KE, Nestel P, Taylor A, Drew BG, Kingwell BA.** Diet but not aerobic exercise training reduces skeletal muscle TNF-alpha in overweight humans. *Diabetologia.* 2004; 47(4): 630-7.
- Feskens EJ, Virtanen SM, Räsänen L e col.** Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance: a 20 year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care.* 1995; 18: 1104-12.
- Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA e col.** Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Technical review. *Diabetes Care.* 2002; 25: 148-98.
- Friedberg CE, Janssen MJEM, Heine RJ, Grobbee DE.** Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 1999; 21: 494-500.
- Frost G, Wilding J, Beecham J.** Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 1994; 11: 397-401.

- Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG.** Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest.* 2000; 105(11): 1631-9.
- Fulop T, Larbi A, Douziech N, Levesque I, Varin A, Herbein G.** Cytokine receptor signalling and aging. *Mech Ageing Dev.* 2006; 127(6):526-37.
- Gaede P, Pedersen O.** Target intervention against multiple-risk markers to reduce cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Ann Med.* 2004; 36 (5): 355-66.
- Gaede PH, Jepsen PV, Parving HH, Pedersen OB.** [Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno-2 study]. *Ugeskr Laeger.* 1999;161(30): 4277-85.
- Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W e col.** Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Ann Coll Cardiol.* 2003; 42(5): 861-8.
- Gielen S, Schuler G, Hambrecht R.** Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation.* 2001; 103(1): E1-6.
- Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE.** Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes.* 2003; 52(9):2191-7
- Gorogawa S, Kajimoto Y, Umayahara Y, Kaneto H, Watada H, Kuroda A, Kawamori D, Yasuda T, Matsuhisa M, Yamasaki Y, Hori M.** Probucol preserves pancreatic beta-cell function through reduction of oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002; 57(1):1-10.
- Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM.** Relationship of walking among US adults with diabetes. *Arch Intern Med.* 2003; 163(12):1440-7.
- Hadden DR, Blair ALT, Wilson EZ, e col.** Natural history of diabetes presenting at age 40-69 years: a prospective study of the influence of intensive dietary therapy. *QJM.* 1986; 59: 579-34.
- Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Andersen JL, Saltin B, Pedersen BK.** Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *J Appl Physiol.* 2005; 98(1):93-9.
- Henriksen EJ, Dokken BB.** Role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Drug Targets.* 2006; 7(11):1435-41
- Hiscock N, Chan MH, Bisucci T, Darby IA, Febbraio MA.** Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J.* 2004; 18(9):992-4.
- Höppener JW, Ahrén B, Lips CJ.** Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343(6):411-9.

Horton A. New Frontiers in the Treatment and Prevention of Type 1 complications and its Complications. *7th EASD/JDRF Oxford Workshop*. 2002;; 3-5.

European Association for the Study of Diabetes/Juvenile Diabetes Research Foundation. *Diabetologia*. 2002; 45(11): R70-80.

Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG e col. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999; 282(15):1433-9

Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of type 2 diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*. 2002; 44: 805-17.

Hu FB. Sedentary lifestyle and risk of obesity and type 2 diabetes. *Lipids*. 2003; 38(2):103-8.

Hulver MW, Ztheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA e col. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283(4): E861-5.

Jamurtas AZ, Theocharis V, Koukoulis G, Stakias N, Fatouros IG, Kouretas D e col. The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 97(1):122-1.

Järvi AE, Karlström BK, Granfeldt YE e col. Improved glycemic control and lipide profile and normalized fibrinolytic activity on a low glicemic índex diet in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Care*. 1999; 22: 10-8.

Jellinger PS. Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. 2007; 8 Suppl 7:S30-42.

Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V e col. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. *Ann J Clin Nutr*. 2002; 75: 834-9.

Ji LL. Antioxidant signaling in skeletal muscle: a brief review. *Exp Gerontol*. 2007; 42(7): 582-93.

Ji LL. Oxidative Stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Radic Biol Med*. 1995; 18(6): 1079-86

Jurimae J, Purge P, Jurimae T. Adiponectin is altered after maximal exercise in highly trained male rowers. *Eur J Appl Physiol*. 2005; 93(4): 502-5.

Juutilainen A, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Proteinuria nad metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. *Diabetologia*. 2006; 49(1):56-55

Kadambi A, Skalak TC. Role of leukocytes and tissue-derived oxidants in short-term skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *Ann J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278(2): H435-43.

- Kasapis C, Thompson PD.** The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(10):1563-9.
- Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN.** Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care.* 2005; 28(2): 391-17.
- Kaya M, Moriwaki Y, Ka T, Inokuchi T, Yamamoto A, Takahashi S e col.** Plasma concentrations and urinary excretion of purine bases (uric acid, hypoxanthine, and xantine) and oxypurinol after rigorous exercise. *Metabolism.* 2006; 55(1): 103-7.
- Kayatekin BM, Gonenc S, Acikgoz O, Uysal N, Dayi A.** Effects of sprint exercise on oxidative stress in skeletal muscle and liver. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 87(2):141-4.
- Keller C, Keller P, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK.** Exercise normalises overexpression of TNF-alpha in knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 321(1): 179-82.
- Keller C, Steensberg A, Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Pedersen BK.** Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2005; 99(6): 2075-9.
- Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2548-56.
- Kinnunen S, Hyyppa S, Lappalainen J, Oksala N, Venokarvi M, Nakao C e col.** Exercise-induced oxidative stress and muscle stress protein responses in trotters. *Eur J Appl Physiol.* 2005; 93(4): 496-501.
- Klein S, Wadden T, Sugerman HJ.** AGA technical review on obesity. *Gastroenterology.* 2002; 123: 882-932.
- Knowler WC, Barret- Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA e col.** Diabetes Prevention program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346(6): 393-403.
- Konig D, Wagner KH, Elmadfa I, Berg A.** Exercise and oxidative stress:significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. *Exerc Immunol Rev.* 2001; 7: 108-33
- Kowluru RA, Koppolu P, Chakrabarti S, Chen S.** Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina, and its inhibition by antioxidants. *Free Radic Res.* 2003; 37(11):1169-80.
- Kraemer RR, Aboudehen KS, Carruth AK, Durand RT, Acevedo EO, Hebert EP e col.** Adiponectin responses to continuous and progressively intense intermittent exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8):1320-5.

Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 629-30.

Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, Nanjo K, Sasaki A, Seino Y, Ito C, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T. Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002; 55(1):65-85.

Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikstrom K e col. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes*. 2005; 54(1): 158-65.

Laitinen JH, Ahola IE, Sarkkinen ES e col. Impact of intensified dietary therapy on energy and nutrient intakes and fatty acid composition of serum lipids with recently diagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Diet Assoc*. 1993; 93: 276-83.

Lazar MA. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med*. 2006; 12: 43-4.

Leaf DA, Kleinman MT, Hamilton M, Barstow TJ. The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. *Med Sci Sports Exerc*. 1997; 29(8): 1036-9.

Lee S, Kuk JL, Davidson LE, e col. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005; 99 (3): 1220-5.

Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem*. 2001; 8(7): 829-38.

Lewis GF, Carpentier A, Vranic M, Giacca A. Resistance to insulin's acute direct hepatic effect in suppressing steady-state glucose production in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48(3): 570-6.

Li G, Zhang P, Wang J, e col. 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.

Linder N, Rapola J, Raivio KO. Cellular expression of xanthine oxidoreductase protein in normal human tissues. *Lab Invest*. 1999; 79(8): 967-74

Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, e col. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006; 368(9548):1673-9.

Ling TY, Huang YH, Lai MC, Huang SS, Huang JS. Fatty acids modulate transforming growth factor-beta activity and plasma clearance. *FASEB J*. 2003; 17(11):1559-61.

Liu JL, Kulakofsky J, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure. *J Appl Physiol*. 2002; 92(6):2403-8.

- Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR Jr.** Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA*. 1999; 282(16):1539-46.
- Luzi L, DeFronzo RA.** Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am J Physiol*. 1989. 257(2 Pt 1):E241-6.
- Maechler P, Jornot L, Wollheim CB.** Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Biol Chem*. 1999; 274(39):27905-13.
- Maedler K, Oberholzer J, Bucher P, Spinas GA, Donath MY.** Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function. *Diabetes*. 2003; 52(3):726-33.
- Maedler K, Spinas GA, Dyntar D, Moritz W, Kaiser N, Donath MY.** Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. *Diabetes*. 2001; 50:69-76.
- Manley S.** Haemoglobin A1c-a marker for complications of type 2 diabetes: the experience from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41(9):1182-90
- Mann J, Hermansen K, Vesby B, Toeller M.** Evidence-based nutritional recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. A European perspective. *Diabetes Care*. 2002; 2s: 1256-58.
- Mann J, Lean M, Toeller M e col.** On behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54: 353-5.
- Mann T, De Leeuw I, Hermansen K e col.** On behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004; 14: 373-94.
- Mann T, Toeller M.** Type 2 diabetes: etiology and environmental factors. The Epidemiology of Diabetes Mellitus. *Chichester, John Wiley & Sons*. 2001: 133-40.
- Manzato E.** Uric acid: an old actor for a new role. *Intern Emerg Med*. 2007; 2(1) :1-2.
- Marchetti P, Dotta F, Lauro D, Purrello F.** An overview of pancreatic beta-cell defects in human type 2 diabetes: implications for treatment. *Regul Pept*. 2008; 146(1-3):4-11.
- Marshall JA, Hoag S, Shetterly S, Hamman RF.** Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1994; 17:50-6.

- Mataix J, Quiles JL, Huertas JR, Battino M, Manas M.** Tissue specific interactions of exercise, dietary fatty acids, and vitamin E in lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 1998; 24(4): 511-21.
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y.** Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002; 277(40):37487-91
- Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, Kaneto H, Kishimoto M, Umayahara Y, Fujitani Y, Kamada T, Kawamori R, Yamasaki Y.** Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest.* 1997; 99(1):144-50.
- Matthys P, Mitera T, Heremans H, Van Damme J, Billiau A.** Anti-gamma interferon and anti-interleukin-6 antibodies affect staphylococcal enterotoxin B-induced weight loss, hypoglycemia, and cytokine release in D- physique anxiety in older adults: fitness, and efficacy influences. *Aging Ment Health.* 2002; 6(3): 222-30.
- Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R.** Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med.* 2000; 21(1): 21-4.
- McArdle A, Van Der Meulen JH, Catapano M, Symons MC, Faulkner JA, Jackson MJ.** Free radical activity following contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26(9-10):1085-91.
- McArdle F, Spiers S, Aldemir H, e col.** Preconditioning of skeletal muscle against contraction-induced damage: the role of adaptations to oxidants in mice. *J Physiol.* 2004; 561(Pt 1): 233-44.
- Meilhac O, Ramachandran S, Chiang K, Santanam N, Parthasarathy S.** Role of arterial wall antioxidant defense in beneficial effects of exercise on atherosclerosis in mice. *Artheroscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(10): 1681-8.
- Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, e col.** Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2001; 84(1-2): 1-6.
- Mizuhara H, O'Neill E, Seki N, Ogawa T, Kusunoki C, Otsuka K e col.** T cell activation-associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6. *J Exp med.* 1994; 179: 1529-1537.
- Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M.** Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta.* 2007; 375(1-2):20-35.
- Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP.** The continuing epidemic of obesity in the United States. *JAMA.* 2000; 284(13):1650-1.

- Navarro-Arévalo A, Sánchez-Del-Pino MJ.** Age and exercise-related changes in lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in liver and soleus muscle tissues of rats. *Mech Ageing Dev.* 1998; 104(1): 91-102.
- Nethery D, Stofan D, Callahan L, DiMarco A, Supinski G.** Formulation of reactive oxygen species by the contracting diaphragm is PLA (2) dependent. *J Appl Physiol.* 1999; 87(2): 792-800.
- Niess AM, Dickuth HH, Northoff H, Fehrenbach E.** Free radicals and oxidative stress in exercise-immunological aspects. *Exerc Immunol Rev.* 1999; 5: 22-56.
- Oh-Ishi S, Kizaki T, Nagasawa J, Izawa T, Komabayashi T, Nagata N e col.** Effects of endurance training on superoxide dismutase activity, content and mRNA expression in rat muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997; 24(5): 362-32.
- Ohlson LO, Larsson B, Svaˆrdsudd K e col.** The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes.* 1985; 34: 1055-8.
- O'Rahilly SO, Hosker JP, Rudenski AS, Matthews DR, Burnett MA, Turner RC.** The glucose stimulus-response curve of the beta-cell in physically trained humans, assessed by hyperglycemic clamps. *Metabolism.* 1988; 37(10):919-23.
- Orchard T, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S e col.** Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142(8):611-9
- Patel S, Unwin N, Bhopal R, White M, Harland J, Ayis SA e col.** A comparison of proxy measures of abdominal obesity in Chinese, European and South Asian adults. *Diabet Med.* 1999; 16(10): 853-60.
- Pedersen BK, Hoffman-Goetz L.** Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol rev.* 2000; 80(3): 1055-81.
- Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, e col.** The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? *Proc Nutr Soc.* 2004; 63(2): 263-7.
- Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P.** Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol.* 2001; 536(Pt 2): 329-37.
- Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK.** Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. *FASEB J.* 2003; 17(4):2166-8.
- Perreault M, Marette A.** Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med.* 2001; 7(10):1138-43.
- Pessin JE, Saltiel AR.** Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106(2):165-9.

- Petersen AM, Pedersen BK.** The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005; 98(4): 1154-62.
- Pfitzer G, Wirth A, Lucius C, Brkic-Koric D, Manser E, de Lanerolle P, Arner A.** Regulation of smooth muscle contraction by calcium, monomeric GTPases of the Rho subfamily and their effector kinases. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 538:89-99
- Pick A, Clark J, Kubstrup C, Levisetti M, Pugh W, Bonner-Weir S, Polonsky KS.** Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes .* 1998; 47(3):358-64.
- Pilon M, Peng XR, Spence AM, Plasterk RH, Dosch HM.** The diabetes autoantigen ICA69 and its *Caenorhabditis elegans* homologue, ric-19, are conserved regulators of neuroendocrine secretion. *Mol Biol Cell.* 2000; 11(10):3277-88.
- Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Evron W, Dailey G, Gerich J.** Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA.* 1995; 273(23):1855-61.
- Poitout V, Robertson RP.** Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes: a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology.* 2002; 143:339-342
- Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E.** Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest.* 1988; 81(2):442-8.
- Postic C, Leturque A, Rencurel F, Printz RL, Forest C, Granner DK, Girard J.** The effects of hyperinsulinemia and hyperglycemia on GLUT4 and hexokinase II mRNA and protein in rat skeletal muscle and adipose tissue. *Diabetes.* 1993; 42(6):922-9.
- Pronk NP, Crouse SF, O'Brien BC, Rohack JJ.** Acute effects of walking on serum lipids and lipoproteins in women. *J Sports Med Phys Fitness.* 1995; 31(1): 50-8.
- Radak Z, Sasvari M, Nyakas C, Taylor AW, Ohno H, Nakamoto H e col.** Regular training modulates the accumulation of reactive carbonyl derivatives in mitochondrial and cytosolic fractions of rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 383(1): 114-8.
- Radak Z, Taylor AW, Ohno H, Goto S.** Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc Immunol Rev.* 2001; 7: 90-107.
- Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF.** Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL, triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem.* 2003; 36:421-9.
- Ratzmann KP, Schulz B, Witt S, Heinke P, Ziegler M.** Changes of early insulin responses to glucose in obese subjects with normal and impaired carbohydrate tolerance. *Endocrinologie.* 1981; 78(1):89-98.

- Ravin KR, Kamari Y, Navni I, Grossman E, Sharabi Y.** Adiponectin: Linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005; 3: 465-471.
- Reid MB.** Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33(3): 371-6.
- Riccardi G, Rivellese AA.** Dietary treatment of the metabolic syndrome: the optimal diet. *Br J Nutr.* 2000; 83 (Suppl.1): S143-8.
- Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, Herz J, Nimpf J, Azhar S, Bideau M, Capponi A, Nicod P, Haefliger JA, Waeber G.** Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem.* 2003; 278(20):18368-75.
- Ross R, Janssen I, Dawson J, e col.** Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res.* 2004; 12(5):789-98.
- Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N.** Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes.* 1998; 47(10):1562-9
- Rütli S, Ehses JA, Sibler RA, Prazak R, Rohrer L, Georgopoulos S, Meier DT, Niclauss N, Berney T, Donath MY, von Eckardstein A.** Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells. *Endocrinology.* 2009; 150(10):4521-30.
- Saris WH, Antoine JM, Brouns F, Fogelholm M, Gleeson M, Hespel P e col.** Physical performance and fitness. *Eur J Nutr.* 2003; 42 Suppl 1: I50-95.
- Sato Y, Nagasaki M, Nakai N, Fushimi T.** Physical exercise improves glucose metabolism in lifestyle-related diseases. *Exp Biol Med* 2003; 228(10): 1208-12.
- Schmitz KH, Ahmed RL, Yee D.** Effects of a 9-month strength training intervention on insulin, insulin-like growth (IGF)-I, IGF-binding protein (IGFBP)-1, and IGFBP-3 in 30-50-year-old women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11(12):1597-604
- Semin I, Kayatekin BM, Gonenc S, Acikgoz O, Uysal N, Delen Y e col.** Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels of intestinal renal and muscle tissues after a 60 minutes exercise in trained mice. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2000; 44(4): 419-27.
- Sen CK.** Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol.* 1995; 79(3): 675-86.
- Sesti G.** Pathophysiology of insulin resistance. *Best Prat Res Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20(4):665-79.
- Sheperd PR, Kahn BB.** Glucose transporters and insulin action: implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999; 341:248-57.
- Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH.** Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(5):2498-502.

- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C.** Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 2518-39.
- Smyth S, Heron A.** Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nat Med*. 2006; 12: 75-80.
- Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK.** Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J*. 2003; 17(8): 884-6.
- Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, Van Hall G, Saltin B e col.** Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol*. 2001; 537 (Pt2): 633-9.
- Stephen A. Brunton.** The Changing Shape of Type 2 Diabetes. *Medscape J Med*. 2008, 10(6): 143.
- Stofan DA, Callahan LA, DiMarco AF, Nethery DE, Supinski GS.** Modulation of release of reactive oxygen species by the contracting diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(3 Pt 1): 891-8.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW.** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365(9467): 1333-46
- Supinski G, Nethery D, Stofan D, Hirschfield W, DiMarco A.** Diaphragmatic lipid peroxidation in chronically loaded rats. *J Appl Physiol*. 1998; 86(2):651-8.
- Suzuki K, nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K.** Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc Immunol Rev*. 2002; 8: 6-48.
- Teixeira de Lemos E, Reis F, Baptista S, e col.** Efeitos do exercício físico aeróbio no perfil metabólico e oxidativo de ratos diabéticos tipo 2. *Bull.da SPHM*. 2007b;22 (1):16-28.
- Teixeira de Lemos E, Reis F, Baptista S, e col.** Exercise training decreases proinflammatory profile in Zucker diabetic (type 2) fatty rats. *Nutrition*.2009; 25(3): 330-9.
- Teixeira de Lemos E.** Papel do exercício físico regular no stresse oxidativo e inflamação da Diabetes Mellitus tipo 2. *Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*. 2007a.
- Terblanche SE.** The effects of exhaustive exercise on the activity levels of catalase in various tissues of male and female rats. *Cell Biol Int*. 2000; 23(11): 749-53.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, e col.** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344:1343-50.

Turgut G, Demir S, Genc O, Karabulut I, Akalin N. The effect of swimming exercise on lipid peroxidation in the rat brain, liver and heart. *Acta physiol Pharmacol Bulg.* 2003; 27(2-3): 43-5.

UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Management of type 2 diabetes: long-awaited evidence of benefits after blood sugar control. *Prescrire Int* .1999; 8(43): 147-52.

Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes.* 1995; 44(8):863-70.

Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology.* 2003; 189(1-2):41-54.

Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K e col. Substituting dietary saturated fat with monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy man and women: the KANWU Study. *Diabetologia.* 2001; 44: 312-9.

Vider J, Lehtmaa J, Kullisaar T, Vihalemm T, Zilmer K, Kairane C e col. Acute immune response in respect to exercise-induced oxidative stress. *Pathophysiology.*2001; 7(4):263-270.

Viitala PE, Newhouse IJ, Lavoie N, Gottardo C. The effects of antioxidant vitamin supplementation on resistance exercise induced lipid peroxidation in trained and untrained participants. *Lipids Health Dis.* 2004; 3:14

Virally M, Blicklé JF, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab.* 2007 33(4):231-44.

Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med.*1998; 25(1):25-35.

Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25(1):13-40.

Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25(1):13-40.

Warburton DE, Gledhill N, Quinney A. Musculoskeletal fitness and health. *Can J Appl Physiol.* 2001; 26 (2):217-37.

Welsh N, Cnop M, Kharroubi I, e col. Is there a role for locally produced interleukin-1 in the deleterious effects of high glucose or the type 2 diabetes milieu to human pancreatic islets? *Diabetes.* 2005; 54(11): 3238-44.

Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002; 136(7):493-503.

White MF. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Molecular Cell Biochemistry*. 1998; 182:3-11.

WHO. Prevalence of diabetes in the WHO European Region. *Country and regional data*. [Online] 2008.

WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. *Geneva*. 1999. WHO/NCD/NCS 99.2

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-53.

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, e col. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002; 8(11):1288-95.

Yatagai T, Nishida Y, Nagasaka S, e col. Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men. *Endocr J*. 2003; 50(2): 233-8.

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414(6865):782-7.