


---

**EDUCAÇÃO FÍSICA**

---

**AMANDA DAMAS FERRONATO**

**EFEITOS DE DIFERENTES TIPOS DE  
TREINAMENTO SOBRE A RESISTÊNCIA À  
INSULINA**



Rio Claro  
2019

AMANDA DAMAS FERRONATO

EFEITOS DE DIFERENTES TIPOS DE TREINAMENTO SOBRE A  
RESISTÊNCIA À INSULINA

Orientador: Alexandre Gabarra de Oliveira

Co-orientador: Thiago Lucas de Castro

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Instituto de Biociências da Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” -  
Câmpus de Rio Claro, para obtenção do grau de  
Bacharela em Educação Física.

Rio Claro  
2019

F396e Ferronato, Amanda Damas  
Efeitos de diferentes tipos de treinamento sobre a resistência  
à insulina / Amanda Damas Ferronato. -- Rio Claro, 2019  
39 p. + 1 CD-ROM

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Educação Física) -  
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Rio  
Claro

Orientadora: Alexandre Gabarra de Oliveira  
Coorientadora: Thiago Lucas de Castro

1. Educação física. 2. Resistência à insulina. 3. Obesidade. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.  
Biblioteca do Ins Biociências, Rio Claro. Dados fornecidos pelo autor(a)

Essa ficha não pode ser modificada.

## **Agradecimentos**

Deixo aqui os meus profundos agradecimentos por todos aqueles que desempenharam um papel fundamental no caminho que trilhei até chegar aqui. Em primeiro lugar eu agradeço aos meus pais, Marcelo Ferronato e Simone Ap. Damas Ferronato, porque sem o apoio deles eu não teria chego onde cheguei, obrigada por confiaram em mim e por sempre estarem ao meu lado. Agradeço também aos amigos que fiz nesse caminho até aqui, sem eles não teria sido tão legal e divertido chegar até aqui.

Sou imensamente grata ao meu orientador Alexandre Gabarra de Oliveira e ao meu co-orientador Thiago Lucas de Castro, sem ajuda de vocês eu não teria conseguido, obrigada pela paciência e oportunidade.

Gratidão ao meu irmão, Gabriel Damas Ferronato, que de alguma forma sempre me deu forças para continuar e acreditar, obrigada pelo apoio e por indiretamente fazer parte disso.

Agradeço por fim, mas não menos importante, toda a minha família que de algum jeito, me ajudaram a trilhar esse caminho.

## Resumo

Doenças metabólicas como hipertensão, diabetes, doenças coronárias, entre outras, vêm sendo cada vez mais prevalentes. Em associação a esse quadro, temos também a obesidade que cresce cada vez mais no Brasil e no mundo, sendo atualmente classificada como uma epidemia. A obesidade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da resistência à insulina (RI), que se caracteriza como a menor resposta dos tecidos sensíveis a esse hormônio. Em contrapartida, a RI é uma das principais causas para o aparecimento de doenças metabólicas. Estudos têm demonstrado que inatividade física e dietas ricas em gordura saturada contribuem para o aparecimento da RI, por outro lado, exercício físico regular, perda moderada de peso, e dietas com baixo nível de calorias e gorduras saturadas, são capazes de reverter, ou mesmo impedir esse quadro. Contudo, ainda existem poucas informações sobre qual o tipo de exercício físico é melhor para induzir mudanças significativas desse quadro. Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico sob a resistência à insulina, com especial ênfase na comparação entre o treinamento aeróbio contínuo e o treinamento intervalado de alta intensidade. Para essa análise as fontes foram utilizados artigos originais e revisões bibliográficas presentes em plataformas de dados como PubMed, Google Acadêmico e Scielo, considerando apenas àqueles publicados nos últimos dez anos. Com a presente revisão de literatura pudemos concluir que o melhor tipo de exercício físico para a melhora do quadro de RI, é o HIIT. Contudo, vale ressaltar que esse tipo de treinamento exige um esforço grande dos praticantes, sendo dessa forma, muitas vezes, contraindicado para iniciantes, fazendo-se necessário a escolha de uma modalidade de exercício compatível com esses indivíduos, já que o exercício físico de forma geral ajuda no quadro de RI

**Palavras chaves:** obesidade, resistência à insulina, exercício físico

Lista de figuras

Figura 1. Gênese da obesidade em humanos.....	14
Figura 2. Ação do TNF- $\alpha$ .....	17
Figura 3. Expressão do IRS-1.....	22
Figura 4. Índice de sensibilidade à insulina.....	28

Lista de tabelas

Tabela 1. Avaliação do peso em adultos.....13

## **Lista de siglas e abreviações**

DM2 Diabetes Mellitus tipo 2

FC Frequência Cardíaca

HIIT Treinamento Intervalo de Alta Intensidade

IMC Índice de Massa Corporal

IR Receptor de Insulina

IRS Substrato do Receptor de Insulina

M1 Macrófagos Pró-inflamatório

M2 Macrófagos Antiinflamatório

NK células Natural Killer

OMS Organização Mundial da Saúde

PAMPs Padrões Moleculares Associados a Patógenos

RI Resistência a Insulina

RPPs Receptores de Conhecimento Padrão

SIE Exercício Intervalado de Sprint

SM Síndrome Metabólica

TAB Tecido Adiposo Branco

Vigitel Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b> .....	8
<b>2. Objetivo</b> .....	10
<b>3. Métodos</b> .....	11
<b>4. Obesidade</b> .....	12
4.1 Tecido adiposo e o processo inflamatório crônico de baixo grau.....	15
<b>5. A Resistência à insulina</b> .....	18
<b>6. Exercício Físico e Peso corporal</b> .....	19
6.1 Exercício Físico e Resistência à insulina.....	20
<b>7. Conclusão</b> .....	29
<b>8. Referencia</b> .....	30

## 1. Introdução

Doenças metabólicas, como diabetes, hipertensão, dislipidemia e doenças coronárias, têm se tornado cada vez mais prevalentes na sociedade contemporânea (Karpe e Dickmann e Fran 2011; Wang e Xia e Shrestha et al, 2008). A maioria dos pacientes dessas enfermidades apresenta sobrepeso ou mesmo obesidade, sendo essa última um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina (RI), estado caracterizado pela diminuição da capacidade dos tecidos alvos periféricos, incluindo fígado, tecido adiposo e músculo esquelético, em responder adequadamente às concentrações fisiológicas de insulina (Chow L, From A and Seaquist E;2010; Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, *et al*; 2012). Vale ressaltar que o tecido muscular esquelético é responsável por cerca de 70 a 80% da captação de glicose pós-prandial estimulada pela insulina, ou seja, em estado fisiológico ele exerce um importante papel para o controle da homeostase glicêmica (De Fronzo et al., 1981).

Junto a este fato, está o crescente aumento de pessoas obesas e com sobrepeso que ocorreu nos últimos 25 anos. Em 2008, estimava-se que havia 1,45 bilhão de adultos com excesso de peso no mundo, dos quais cerca de 500 milhões eram clinicamente diagnosticados como obesos (Flegal e Carroll et al. 2010). Assim, nos dias atuais podemos classificar a obesidade como uma epidemia global.

A RI em indivíduos obesos parece ser decorrente de um processo inflamatório subclínico e crônico, o que vai levar a uma diminuição da ação desse hormônio em células alvo ocorrendo uma marcante presença de hiperinsulinemia compensatória e, em alguns casos mais avançados, hiperglicemia em jejum (Marinho e Moura et al. 2014). Essas alterações metabólicas estão associadas a uma menor captação da glicose pelos músculos esqueléticos em resposta a insulina, bem como pela redução na inibição da produção hepática de glicose (Zierath e He et al. 1996).

Estudos têm demonstrado que a inatividade física prolongada e uma dieta rica em gordura com conseqüente ganho de peso são as principais causas de RI, enquanto que exercícios físicos regulares, perda moderada de peso, bem como uma dieta de níveis reduzidos de gorduras saturadas e calorias podem melhorar de forma

significativa a sensibilidade à insulina (Song GY, Ren LP, Chen SC, et al; 2012; Chowdhury KK, Legare DJ and Lutt WW; 2013). De acordo com Marinho e Ropelle et al. (2012) o exercício físico é capaz de aumentar a sensibilidade a insulina mesmo que a composição corporal não seja alterada, pois o exercício é capaz de aumentar a expressão de proteínas que estão ligadas a via de sinalização da insulina, principalmente dos transportadores de glicose no músculo, ou seja, o GLUT-4 (Marinho e Ropelle et al. 2012; Oliveira e Carvalho et al. 2011).

De fato, uma enorme quantidade de evidências tem demonstrado essa capacidade do exercício físico através de diferentes mecanismos em promover a melhora da RI. Contudo, pouco se sabe a respeito de que tipo de exercício é mais eficiente para melhorar a RI. Nesse sentido, parece ser de grande importância investigar se há diferenças entre a prática de exercícios moderados em comparação com os de alta intensidade na promoção de melhora na RI, já que faltam estudos de comparação entre qual é o mais adequado.

## **2. Objetivo**

O presente trabalho de conclusão de curso teve como objetivo principal comparar os efeitos do treinamento aeróbio contínuo, do treinamento intervalado de alta intensidade e do treinamento resistido na melhora da resistência à insulina.

### 3. Métodos

A metodologia que foi usada neste trabalho consistiu em uma revisão de literatura sistemática, com o intuito de comparar os efeitos do treinamento aeróbio contínuo, do treinamento intervalado de alta intensidade e do treinamento resistido na melhora da resistência à insulina.

Para tanto, foram utilizadas as bases de dados PubMed, Google Acadêmico, Scielo e o sistema de bibliotecas da UNESP para a busca de artigos relevantes publicados nos últimos 10 anos.

Os termos usados para a realização das buscas foram: “physical activity” and “insulin resistance”, “physical exercise” and “insulin resistance”. A escolha desses binômios de palavras chaves em inglês se deve ao fato de tanto o termo “physical exercise” quanto “physical activity” serem genéricos para obtenção de artigos relacionados com treinamento, ou seja, eles são extremamente úteis para serem encontrados trabalhos com treinamento contínuo e/ou treinamento intervalado. Na plataforma PubMed, colocamos como filtro que os termos deveriam estar presentes no título ou no resumo. Uma vez realizada a busca, excluímos todos os artigos que se referiam apenas à atividade física não estruturada. Feito isso, selecionamos, como supramencionado, todos os artigos publicados nos últimos 10 anos.

#### 4. Obesidade

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade pode ser definida como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, sendo ocasionado por um desequilíbrio energético positivo e crônico. Mais especificamente, as calorias ingeridas diariamente ultrapassam aquelas gastas, sendo o excesso armazenado continuamente no tecido adiposo branco (Leite e Rocha et al. 2009). A obesidade, atualmente, é uma doença crônica caracterizada por um estado inflamatório de baixo grau (Trayhurn e Wood 2004) e sabe-se que melhor forma de tratar e até mesmo evitar essa doença, é através da prática de exercícios físicos regulares associada à dietas restritivas.

De acordo com a OMS o número de pessoas obesas no mundo quase triplicou desde 1975, sendo que em 2016 mais de 1,9 bilhão de adultos com 18 anos ou mais, apresentavam excesso de peso. Destes, mais de 650 milhões de eram clinicamente classificados como obesos.

Segundo dados do Vigitel (Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) de 2018 no Brasil mais da metade da população esta com o peso acima do recomendado e 19,8% dos brasileiros são obesos. O excesso de peso cresceu de 42,6% em 2006 para 55,7% em 2018. Nesse mesmo intervalo, a obesidade cresceu, passando de 11,9% para 19,8%. Dessa forma, verificamos que a obesidade tornou-se um problema de saúde pública para o Brasil.

Para definir se um indivíduo é ou não obeso a OMS lança mão da utilização do Índice de Massa Corporal (IMC), que é obtido através da divisão do peso (Kg) pelo quadrado de sua altura (m). Contudo, esse cálculo pode promover distorções uma vez que exclui todas as individualidades, já que esse índice não toma como medida outros fatores importantes como a quantidade de massa magra de cada indivíduo, como é o caso de halterofilistas que possuem uma quantidade de massa muscular enorme associada a baixos níveis de gordura, entretanto ao se aplicar o IMC nessa população o resultado obtido é que o sujeito é obeso, pois o IMC não leva em consideração a especificidade dos diferentes biótipos existentes, ou seja, essa classificação pode incorrer em falsos positivos.

Com a finalidade de diagnosticar indivíduos com sobre peso e obesos a OMS criou uma tabela com os intervalos que correspondem a determinada classificação, e é valido apenas para pessoas adultas.

**Tabela 1: Avaliação do peso em adultos (20 a 59 anos)**

<b>Baixo peso</b>	<b>Peso adequado</b>	<b>Sobrepeso</b>	<b>Obesidade</b>
<b>&lt; 18,5</b>	<b>≥ 18,5 e &lt; 25</b>	<b>≥ 25 e &lt; 30</b>	<b>≥ 30</b>

Fonte: Adaptado de <http://portalms.saude.gov.br/component/content/article/804-imc/40509-imc-em-adultos>

Como já relatado, a obesidade é ocasionada não só por uma alta ingestão calórica, mas também por reduzidos níveis de atividade física. Sendo assim, o Colégio Americano de Medicina do Esporte (*American College of Sports Medicine*) em seu posicionamento oficial, divulgado no ano de 2007, recomenda que os indivíduos que desejam manter uma vida mais saudável devem realizar de 150 a 200 minutos de exercício físico por semana, em outras palavras uma sessão de exercício de 30 minutos 5 vezes na semana em intensidade moderada, ou 3 vezes na semana, durante 20 minutos em intensidade alta. Além disso, nesse mesmo documento ele passa a incluir os exercícios resistidos nos programas de treinamento (Haskell e Lee et al.2007).

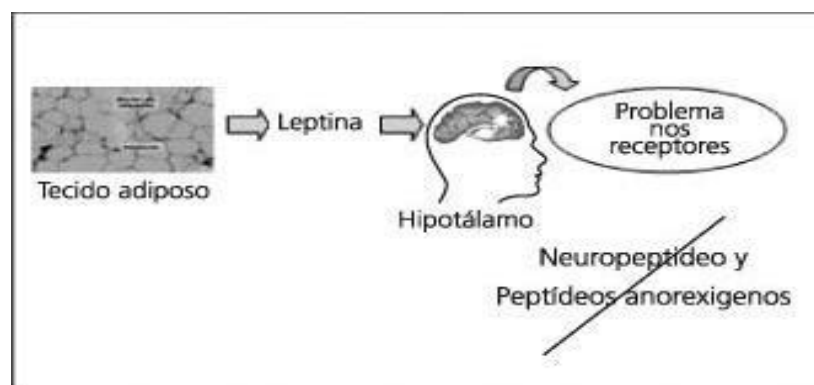
A obesidade tem uma origem multifatorial, resultante da interação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e psicológicos. Além disso, ela pode ocasionar outras doenças crônicas degenerativas, como a RI, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial e aterosclerose, que em seu conjunto, contribuem para a síndrome metabólica (SM). Segundo Trayhurn e Wood (2004), Antuna-Puente e Feve et. al (2008) nos últimos anos, o entendimento da patogênese dessas comorbidades, em pacientes obesos, tem perpassado pela resposta inflamatória do tecido adiposo branco, considerado hoje não apenas um local de armazenamento de gordura, mas sim um importante órgão endócrino.

Outro fato que pode contribuir para desenvolvimento e agravamento da obesidade é a resistência à leptina. A leptina é uma proteína produzida principalmente pelo tecido adiposo branco, o seu pico de liberação ocorre durante a

noite e nas primeiras horas da manhã, ela atua no controle de ingestão alimentar, em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central (Sinha e Sturis et al. 1996; Maurigeri e Bonanno et al. 2002), onde o papel dela é de promover a redução da ingestão alimentar e aumento no gasto energético, sendo assim considerada o principal hormônio da saciedade.

A expressão desse hormônio é controlada através de diversas substâncias, como insulina, glicocorticoides e citocinas pró-inflamatórias, ou seja, aquelas que promovem processos inflamatórios. (Romero e Zanesco 2006). A prática de atividade física intensa e o jejum prolongado reduzem a quantidade circulante desse hormônio, comprovando, dessa maneira, a atuação do sistema nervoso central na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos (Sandoval e Davis 2003). Assim, de forma mais específica, podemos dizer que tanto o exercício físico quanto o jejum prolongado parecem ser capazes de promover aumento da sensibilidade à esse hormônio. A concentração plasmática de leptina está parcialmente associada com o tamanho do tecido adiposo branco que está presente no corpo e envolve tanto o número de células adiposas quanto a indução do RNAm *ob* (Considini e Sinha et al. 1996). Isso se deve ao fato de pessoas obesas possuírem uma maior quantidade de tecido adiposo branco, o que em contrapartida leva ao aumento da expressão do RNAm *ob* fazendo com que haja maiores níveis de leptina circulante, o que colabora com o ganho de peso nesses indivíduos, quadro esse que vem sendo denominado de resistência à leptina (Figura 1).

**Figura 1.** Gênese da obesidade em humanos.



Fonte: Adaptado de Friedmann et al.". Adaptado de Friedmann et al

#### **4.1 Tecido adiposo e o processo inflamatório crônico de baixo grau**

Um órgão que possui íntima relação com a inflamação na obesidade é o tecido adiposo branco (TAB). Segundo Junqueira e Carneiro (2004) o tecido adiposo é composto por adipócitos, células endoteliais e células imunológicas como, leucócitos e macrófagos. De acordo com Santos e Torrent (2010), o adipócito branco jovem armazena múltiplas gotículas de lipídeos que formam uma partícula lipídica única no decorrer de seu amadurecimento, e a partir desse momento ele passa a armazenar os triglicérides em forma de uma gota lipídica grande e única, a qual ocupa a porção central da célula, deslocando o citoplasma, o núcleo e as demais organelas para a região periférica. Estas células apresentam um diâmetro entre sessenta e cem micrômetros e podem alterar acentuadamente seu tamanho, conforme a quantidade de lipídeos acumulados (Fonseca-Alanis e Takada et al. 2007). Tal capacidade permite ao TAB grande capacidade hipertrófica, além disso, quando a células se aproximam de seu tamanho limite é desencadeado um processo denominado de adipogênese que implica em hiperplasia desse tipo celular, de modo que este tecido parece não possui limites quanto a sua expansão.

Por muitos anos acreditava-se que o TAB era apenas um local para o armazenamento do excesso calórico ingerido, contudo, atualmente já se sabe que ele possui função endócrina importante para o organismo, sendo capaz de sintetizar uma série de compostos biologicamente ativos que atuam na regulação a homeostase metabólica (Francisqueti e Nascimento et al. 2015). Segundo Kershaw (2004) e Tilg (2006), essas substâncias são chamadas em seu conjunto de adipocinas, conhecidas como citocinas que são proteínas sintetizadas por células imunes, que são células do sistema de defesa, elas têm como função intermediar a comunicação intracelular já que transmitem informação para as células-alvo, por meio da ação dos receptores específicos. O TAB é constituído principalmente pelos adipócitos, que são as únicas células adaptadas para armazenar lipídeos e metabolizá-los sem comprometimento de sua integridade funcional (Santos e Torrente 2010). Estas células também sintetizam e secretam as adipocinas, que por sua vez, são capazes de atuar em processos fisiológicos e fisiopatológicos, sua produção pode ser regulada por estímulos inflamatórios e sob condições de hipertrofia ou/e hiperplasia dos adipócitos, que é o que acontece quando se tem um

quadro de obesidade e síndrome metabólica (Bastard et al, 2006; Greenberg e Obin 2006; Guimarães et al, 2007; Karimiris et al, 2006).

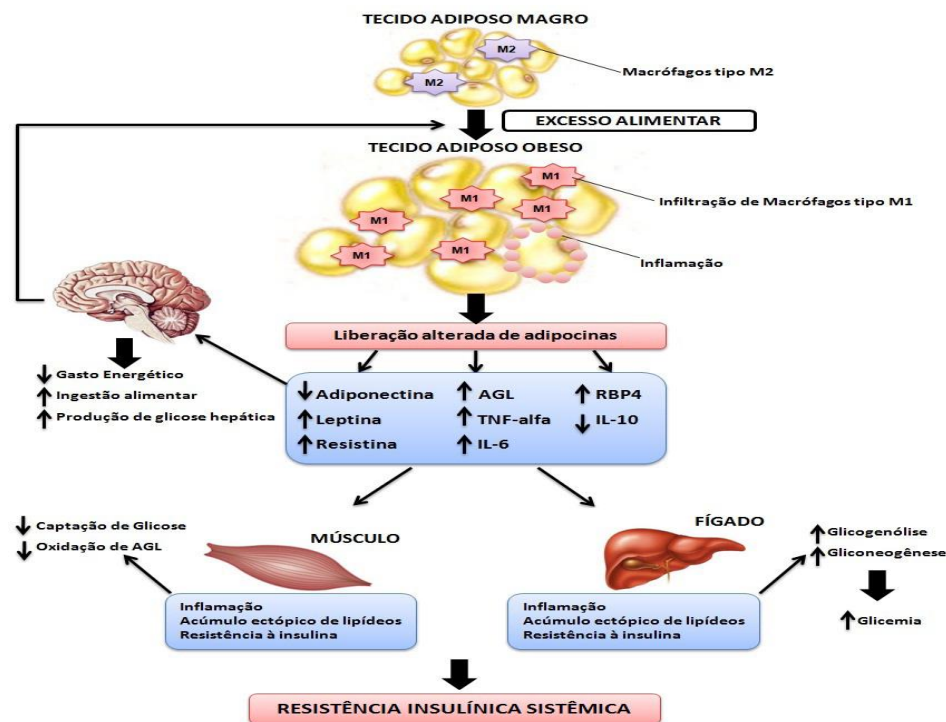
Algumas células quando infiltradas no TAB podem contribuir demasiadamente com a inflamação como, por exemplo, os macrófagos. Essas células fazem parte do sistema imune que no caso o corpo humano possui dois grandes sistemas de defesa conhecidos como sistema imune inato e sistema imune adaptativo (Cruvinel e Junior et al. 2010). O sistema imune adaptativo depende da ativação de células especializadas, os linfócitos. Esses têm como características de resposta a especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo e lisando células infectadas por vírus, bactérias e protozoários, bem como células tumorais, e recrutam neutrófilos e macrófagos (Cruvinel e Júnior et. al 2010). Já o sistema imune inato é considerado a primeira linha de defesa contra a invasão de patógenos. As células que compõe esse sistema são os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer (NK). Os principais mecanismos de ação são: fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas. (Medzhitov e Janeway 2000).

O sistema imune inato é capaz de combater as infecções do nosso corpo através dos receptores de reconhecimento padrão (RPPs), que são responsáveis por detectar e reconhecer os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), os Toll-like receptor (Iwasaki e Medzhitov 2015; Janeway 1989), que agem identificando padrões comuns nas paredes de bactérias, fungos e vírus, tais como lipopolissacarídeo, componente da membrana de bactérias grã negativas (Iwasaki e Medzhitov 2015). Quando um corpo estranho é detectado, as células que entraram em contato com esse corpo emitem sinais que detectados principalmente pelos neutrófilos, que por sua vez migram para esse lugar liberando uma serie de quimocinas que recrutam outras células imunológicas, onde os macrófagos são os primeiros a serem recrutados (Lee e Lee 2014).

Os macrófagos contribuem para a homeostase, imunidade, combate a patógenos e reparação tecidual (Lauterbach e Wunderlich 2017). Por atuarem de diversas formas no organismo eles possuem diversas formas de ativação, mas são didaticamente divididos em dois estados de ativação separados em pró-inflamatório

(M1) e antiinflamatório (M2) (Lauterbach e Wunderlich 2017, Nakamura e Morrison 2008). O M1 produz TNF- $\alpha$ , IL-6 (Kim e Sears 2010), citocinas com conhecidos efeitos negativos sobre a sinalização de insulina, como é o caso do TNF- $\alpha$  que é capaz de comprometer a fosforilação em tirosina do IR e do IRS (Lauterbach e Wunderlich 2017). Além disso, a ativação M1 vem sendo associada com alterações na secreção de adipocinas e aumento de ácidos graxos livres circulantes, condição conhecida como lipotoxicidade, que, entre outras coisas pode afetar o controle de ingestão, reduzir o gasto energético, além de promover alteração na homeostase de tecidos periféricos, como músculo e fígado, resultando em acúmulo ectópico de gordura, inflamação e resistência à insulina. (Speretta e Leite e Duarte 2014).

Figura 2: ação do TNF-alfa



Fonte: Adaptada de Galic e colaboradores.

Na obesidade a IL-6 aumentada suprime a expressão de adiponectina e também a via de sinalização de insulina. Segundo Guimarães e Sardinha et al. (2007) a IL-6 possui efeitos distintos, dependendo da sua concentração no organismo, tanto nos tecidos periféricos quanto no sistema nervoso central, influenciando o peso corporal, a homeostase energética e a sensibilidade insulínica.

Por outro lado, a polarização no sentido M2 resulta na produção de citocinas e agentes anti-inflamatórios, sendo os principais a IL-10 e arginase. A IL-10 ao contrário do TNF $\alpha$ , está associada com aumentos da sensibilidade à insulina, além disso, regula a função do sistema imune inibindo de forma significativa a expressão de agentes pró-inflamatórios. Segundo Ropelle e Flores et. al (2010) a IL-10 pode exercer importante ação anti-inflamatória no sistema nervoso central, seus estudos sugerem que a infusão de IL-10 diretamente no hipotálamo inibe a ação inflamatória nessa região do cérebro de ratos obesos, aumentando a sensibilidade à ação da leptina e da insulina nos neurônios dessa região, culminando em diminuição da ingestão calórica e melhora no controle do balanço energético.

## **5.0 A resistência à insulina**

A insulina é um hormônio anabólico formado por duas cadeias polipeptídicas ligadas por pontes dissulfetos. Esse hormônio está relacionado com a manutenção dos níveis de açúcar no sangue. Produzida no pâncreas e secretada pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas, sua excreção ocorre devido ao aumento da glicose e aminoácidos principalmente a leucina, no sangue após as refeições. (Carvalheira et al,2002).

Sua ação ocorre em diversos tecidos periféricos, músculo e tecido adiposo (Pauli et. al 2009). Ela é responsável por controlar o transporte iônico, captar glicose e aminoácidos (sendo o segundo, convertido em proteínas), armazenar o excesso de energia em forma de glicogênio no fígado e nos músculos, além de influenciar na fosforilação e desfosforilação de enzimas e no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos (Carvalheira e Zecchin e Saad, 2002; Luchs, 2006).

A obesidade, como dito anteriormente, está relacionada com diversas outras doenças metabólicas, como a RI. De acordo com Cefalu (2001) os pacientes que apresentam o quadro de RI são inicialmente normoglicêmicos devido a produção aumentada de insulina pelo pâncreas, um quadro reconhecido como hiperinsulinemia compensatória. Caso não ocorra nenhuma intervenção, o funcionamento demasiado das células beta pancreáticas pode levar a falências das mesmas (Stumvoll e Goldstein et. al 2005). Quando ocorre essa falência no início o

indivíduo apresenta intolerância à glicose, podendo progredir até para diabetes melitus tipo 2 (Kalupahana e Moustaid-moussa et. al 2012).

A sinalização desse hormônio ocorre com a ligação da insulina ao seu receptor (IR). Em seguida o IR fosforila resíduos de tirosina de diversos substratos proteicos, inclusive os receptores de substrato da família do IR (IRS). Essa fosforilação vai criar sítios de reconhecimento de moléculas que contém domínios parecidos com a Src-2 (SH2), como por exemplo a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K). O IRS- 1 (que veio da primeira parte da via de sinalização da insulina após a sua fosforilação) ele vai se associar com a subunidade regulatória p85 da PI3K e isso vai resultar no recrutamento da subunidade catalítica p110 da PI3K para a membrana plasmática que vai resultar na formação do segundo mensageiro o fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3). Com isso vai ocorrer a ativação da quinase que depende do fosfoinosítídeos-1 (PDK1), que por sua vez promove a ativação da proteína quinase B (Akt/PKB) por meio da fosforilação de um resíduo de treonina que está em seu sítio ativo. A Akt/PKB ativada fosforila e inativa seu substrato de 160 Kd (AS160), uma proteína que apresenta um domínio GAP (proteínas ativadoras de GTPases) específico para proteínas reguladoras do tráfego de vesículas (Rab). Quando o domínio GAP da AS160 é inibido, ocorre a conversão das Rabs em suas formas ativas levando a reorganização do citoesqueleto e translocação do GLUT-4 para a membrana da célula, ocorrendo assim a captação de glicose pelas células dos tecidos adiposo e muscular. (Matos, 2016).

Quando ocorre alguma alteração nessa via de sinalização, a insulina não vai exercer suas funções de maneira adequada, caracterizando o quadro de RI, onde as concentrações fisiológicas desse hormônio não são capazes de induzir seus efeitos. Como consequência disso, ocorre a hiperinsulinemia para manter a captação de glicose pelos músculos e tecido adiposo, além da redução da glicogênese hepática. Contudo, a hiperinsulinemia não é mantida a longo prazo, o que vai acarretar na falência das células beta pancreáticas (Schenk et. al, 2008; Stumvoll et. al, 2005).

## **6.0 Exercício Físico e Peso Corporal**

Pode-se dizer que o exercício físico é a realização de atividades físicas sistematizadas que envolvam o recrutamento de grandes grupos musculares, possuindo uma determinada duração, intensidade e frequência (Jesus e Gravina et al. 2018). Sendo assim, atividades como, caminhada, corrida, bicicleta, treinamento

muscular resistido e atividades esportivas, podem ser grandes aliados na manutenção e redução de peso (Shaw et al., 2006).

Os exercícios mais usados para essa manutenção e redução de peso, são os exercícios aeróbicos, que são atividades que usam oxigênio como fonte para obtenção de energia, e possuem intensidade de leve a moderada. Contudo, é importante ressaltar que os exercícios resistidos, que são atividades que se faz com o auxílio de pesos, são outra ferramenta importante para a melhora da qualidade de vida dos indivíduos, já que eles, além de auxiliarem na redução da gordura corporal, também ajudam a aumentar e/ou manter a massa muscular, principalmente durante dietas hipocalóricas, que estão associadas a perda significativa de massa muscular (Garvey et al. 2016; Hansen et al. 2018). Também é importante dizer que hoje existe um tipo de treinamento que pode ser usado para a manutenção do peso corporal e melhora da qualidade de vida, que é o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), ele é definido por repetições rápidas de exercícios em alta intensidade com intervalos em repouso ou com exercícios de intensidade bem baixa.

Para a manutenção ou perda do peso corporal é importante o aumento do gasto energético através da implementação de exercícios, recomenda-se que essa prescrição de exercício físico seja feita de forma individual, respeitando as capacidades e preferencias do aluno, além de levar em consideração a idade, o grau de obesidade, limitações físicas, o nível de aptidão física e o sistema musculoesquelético do indivíduo (Garvey et al., 2016; Hansen et al., 2018; Nhmrc, 2013). Apesar de não haver um consenso sobre qual é o melhor tipo de exercício físico a ser prescrito, ele pode ser dividido em leve, moderado e de alta intensidade.

A intensidade do exercício pode verificada pelo acompanhamento da FC do indivíduo durante o treino, sendo que exercícios leves possuem uma FC menor que 55% da FC máxima do indivíduo, os exercícios moderados possuem entre 55-69% e os exercícios de alta intensidade possuem uma FC maior que 70% da FC máxima, ou através da percepção do aluno usando a escala de Borg, onde o aluno responde como ele se sente em uma escala de 0 a 10, o zero significando nada cansado e o dez representando extremamente cansado.

## **6.1 Exercício Físico e Resistência à Insulina**

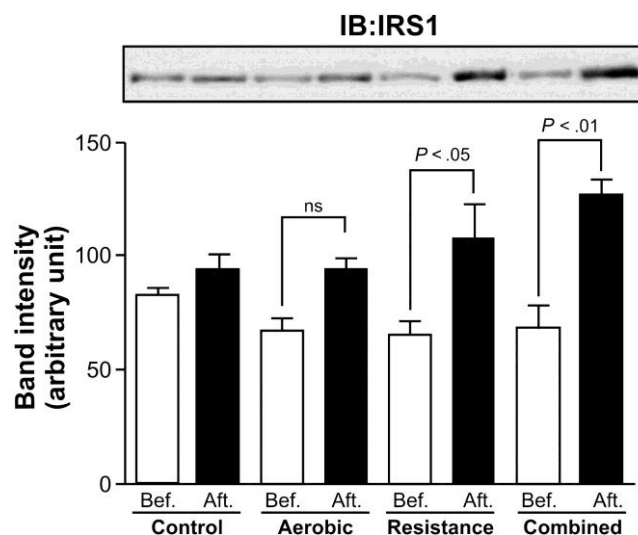
Como dito anteriormente, o exercício físico é um fator principal para aqueles que buscam uma melhora na qualidade de vida, principalmente para indivíduos que apresentam RI, sendo assim, vários estudos vêm sendo desenvolvidos com o intuito de mostrar quais são as melhores formas de se controlar a RI através da prática de exercícios físicos. Um dos mecanismos pelo qual exercício físico promove melhora da RI está relacionado ao aumento da expressão de proteínas intracelulares que atuam na via de sinalização da insulina, principalmente no transporte de glicose no músculo esquelético (Marinho e Ropello et al. 2012; Oliveira e Carvalho et al. 2011).

Em um estudo de Marinho e Moura e Rodrigues et al. (2014) foram usados vinte e quatro camundongos *Swiss* de seis semanas de vida, divididos em quatro grupos de forma aleatória: grupo controle que recebeu dieta padrão para roedores (C); grupo obeso sedentário que recebeu dieta hiperlipídica por 12 semanas (OB); grupo obeso que recebeu dieta hiperlipídica por 12 semanas e foi submetido ao exercício agudo sem sobrecarga adicional ao peso corporal (OE-1); e grupo obeso que também recebeu a dieta hiperlipídica por 12 semanas e foi submetido ao exercício agudo com sobrecarga correspondente a 5% da massa corporal dos animais (OE-2). Essa pesquisa teve como objetivo principal analisar os efeitos do exercício físico agudo em diferentes intensidades sobre a sensibilidade à insulina e a fosforilação da Ak, ou seja, a via de sinalização de insulina, no músculo esquelético de camundongos obesos. O protocolo de exercício físico agudo utilizado foi a natação, onde era realizada com os grupos de seis camundongos, eles realizaram apenas uma sessão de uma hora, onde o grupo OE-1 sem adicional de carga e o grupo OE-2 com uma carga equivalente a 5% do peso corporal. O estudo mostrou que independentemente do protocolo de exercício físico não foi encontrado diferenças entre o grupo que realizou o exercício de maneira mais leve comparado ao grupo que utilizou uma carga adicional, os dois grupos obtiveram uma melhora na sensibilidade a insulina. Isso mostra que pessoas obesas que se exercitam de forma leve, também podem apresentar melhora em a sua sensibilidade a insulina, sem que elas precisem realizar exercícios com esforços que muitas vezes não conseguiriam.

No estudo de Jorge e Oliveira e Resende et al. (2011) eles avaliaram o efeito dos exercícios de resistência no controle metabólico resistência à insulina, marcadores inflamatórios e marcação tecidual do IRS. Para tanto, foram avaliados 48 participantes que tinham idade média de 54 anos e foram diagnosticados com

DM2 a mais ou menos 6 anos. O estudo não avaliou somente o quanto o exercício físico ajuda na melhora a RI, mas também outros exames laboratoriais e testes de VO<sub>2</sub>. Os participantes foram submetidos a sessões de treinamento de 60 minutos, 3 vezes na semana durante 12 semanas. Foram divididos em 4 grupos aeróbico (n = 12), resistência (n = 12), combinado (n = 12) e controle (n = 12). O treinamento resistido consistia em exercícios para grandes grupos musculares, como leg press e supino; o treinamento aeróbio foi realizado em uma bicicleta ergométrica onde o indivíduo tinha que pedalar na intensidade onde a frequência cardíaca atingia o limiar de lactato; o grupo do combinado realizou sessões de treinamento resistido intercambiado com o aeróbio na metade da intensidade realizada pelos grupos separadamente; e o grupo controle realizava exercícios de alongamento leve. O estudo concluiu que todos os grupos melhoraram nos demais testes feitos pela equipe, mas somente o grupo que realizou exercício combinado obteve um aumento da expressão do IRS-1 (figura 4) após o exercício físico, que está presente na via de sinalização da insulina, o que acarretou em uma diminuição do uso de medicamentos para a diabetes. Assim, esse estudo indica que a prática de exercícios concorrentes pode ser uma importante ferramenta no controle do metabolismo da glicose.

**Figura 3:** expressão de IRS-1 nos grupos controle, aeróbico, de resistência e combinados antes e após o treinamento.



Fonte: Adaptado de Jorge e Oliveira e Resende et al. 2011

Yassine e Marchetti et al. (2009) investigaram os efeitos do exercício físico na resistência à insulina e nos fatores de risco cardiometabólicos em 24 adultos com a

média de idade de 65 anos, obesos e que apresentavam síndrome metabólica diagnosticada. Foram examinados os efeitos do exercício físico isolado e do combinado com restrição calórica. As sessões de treinamento consistiam em caminhar ou pedalar por 50 a 60 minutos, cinco dias por semana durante doze semanas. Nas sessões iniciais os exercícios eram realizados com 60% a 65% da frequência cardíaca máxima, e posteriormente essa intensidade foi aumentando de forma gradual ao longo do protocolo, de modo que na quarta semana os participantes já estavam se exercitando entre 80% e 85% da frequência cardíaca máxima. No grupo do exercício físico mais dieta eles tinham que reduzir em 500kcal a ingestão diária. Após a intervenção foi constatado que o grupo que fez somente exercício físico obteve uma melhora de 31% na sensibilidade a insulina e o grupo que realizou uma restrição alimentar junto com o exercício físico obteve uma melhora de 30%, o que levou os autores a concluírem que o exercício físico, mesmo sem dieta restritiva, já é capaz de melhorar a sensibilidade a insulina, já que quando é realizado um exercício físico aumenta a necessidade de glicose no músculo para a obtenção de energia, o que vai acarretar em uma maior captação de glicose. Segundo o artigo de Lee e Bacha et al. (2012) onde foi usado o exercício resistido e o aeróbico para verificar a influência dos mesmos sobre a gordura abdominal, lipídio intra-hepático e RI em adolescentes obesos. No estudo participaram 45 meninos obesos separados em três grupos de forma aleatória, onde um grupo iria permanecer sem qualquer atividade física (controle), um de treinamento resistido e um de treinamento aeróbico, essa intervenção teve uma duração de três meses. A sensibilidade e secreção da insulina foram avaliadas por um teste de clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico de 3 horas e por um clamp hiperglicêmico de 2 horas. O estudo concluiu que os dois tipos de exercício são eficazes para a perda de gordura corporal, mas que o grupo que realizou os exercícios resistidos obteve uma melhora mais pronunciada na sensibilidade a insulina. Esse resultado se mostra interessante, contudo, como tal estudo não avaliou o gasto calórico produzido pelos dois tipos de exercício, torna-se complicado afirmar que o treinamento resistido foi de fato mais eficiente, pois pode ter sido realizado uma comparação em treinamentos de magnitudes distintas.

Heijden e Wang et al. (2012) realizaram um estudo com a participação de 29 adolescentes hispânicos pós púberes, onde 15 eram obesos e 14 eram magros. O

objetivo dessa pesquisa foi analisar se o exercício aeróbio sem perda de peso era capaz de diminuir a concentração de gordura visceral, hepática e intramiocelular, além de promover melhora na RI. Os adolescentes foram submetidos a 12 semanas de treinamento, que consistia em 30 minutos de exercício em esteira, bicicleta ou elíptico, a 70% da frequência cardíaca máxima. A RI foi calculada pela avaliação do modelo de homeostase,  $HOMA_{IR} = (\text{insulina em jejum } (\mu\text{U} / \text{ml}) \times \text{glicemia em jejum } (\text{mmol} / \text{l}) / 22,5)$ . O estudo concluiu que o exercício aeróbio controlado foi capaz de reduzir os níveis de gordura hepática e visceral, além de diminuir a RI. Assim, esse estudo demonstrou que o exercício físico sem qualquer participação de perda de peso já é capaz de promover significativa melhora no metabolismo de glicose.

Panveloski-Costa e Junior e Brandão et al. (2011) investigaram o efeito do treinamento resistido sobre a RI e expressão de citocinas pró-inflamatórias e do transportador de glicose. Nesse estudo foram usados ratos *Wistar* com 2 meses de idade, divididos em controle sedentário (CS), controle exercitado (CE), obeso sedentário (OS) e obeso exercitado (OE), os grupos de obesos foram alimentados com dieta hiperlipídica. Os animais foram submetidos a 3 séries de 12 repetições, 3 vezes na semana durante 6 semanas com a carga ajustada semanalmente. O estudo mostrou que o grupo OE obteve uma redução da massa corpórea quando comparado com o grupo OS, isso confirma a eficiência do treinamento resistido, da mesma forma, o grupo OE apresentou uma redução do tecido adiposo em 27% quando comparado ao grupo OS. Em relação a sensibilidade à insulina eles constataram que os ratos submetidos apenas a dieta hiperlipídica sofreram uma redução, mas os grupos que realizaram o treinamento resistido aumentaram a resposta à insulina, os pesquisadores também puderam constatar que a expressão de TNF- $\alpha$  aumentou com a dieta e diminuiu com a prática do exercício físico, mas que a expressão do GLUT-4 não foi alterada. Sendo assim, eles puderam concluir que houve uma melhora na sensibilidade a insulina e na expressão das citocinas pró-inflamatórias, mas não houve modulação dos transportadores de glicose. O que corrobora a hipótese de que o exercício físico é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina.

Safarimosavi e Mohebbi e Rohani (2018) conduziram um estudo com objetivo analisar os efeitos do HIIT e do treinamento aeróbio contínuo na prevenção das alterações hormonais e fisiológicas em pessoas pré-diabéticas. Essa pesquisa

contou com 32 homens com média de idade de 39 anos divididos em 4 grupos: controle (CO), o grupo de HIIT que realizaram 10 tiros de 60 segundos a 90% do pico de captação de oxigênio; o outro grupo tinha que pedalar a uma intensidade equivalente a oxidação de gordura final, eles pedalavam em um sessão para gastar o equivalente a uma sessão de HIIT (CETFAT); e o outro grupo tinha que pedalar em uma intensidade equivalente ao limiar anaeróbio; as intervenções foram realizadas 4 vezes na semana durante 12 semanas. Ao final das sessões eles buscaram analisar a influência de cada intervenção nos indicadores de RI. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa nas medidas antropométricas. Contudo, em relação ao VO<sub>2</sub> max, eles observaram diferenças significativas entre os grupos, sendo que o HIIT apresentou uma melhora mais pronunciada nessa variável também. Na análise da glicemia, insulina, teste oral de tolerância à glicose e à insulina, todos os grupos obtiveram melhoras significativas. Vale destacar que o grupo HIIT foi o que promoveu melhora mais acentuada na RI. Assim, quando tomados em conjunto, os dados obtidos com essa pesquisa permitiram aos autores concluir que tanto o exercício contínuo de baixa a moderada intensidade como o HIIT são capazes de melhorar os níveis de circulantes de insulina e glicose, mas o tipo de treinamento que melhora significativamente a sensibilidade à insulina é o HIIT.

Em um estudo feito por Villegas e Aristizabal et al. (2018) tinha como objetivo avaliar se havia superioridade entre o exercício contínuo e o HIIT. Foram usados 60 participantes com idade entre 40 e 60 anos com RI e síndrome metabólica. A intervenção consistiu em 12 semanas de exercício na esteira, o HIIT era de baixo volume com duração de 22 minutos, e o grupo que realizou o exercício aeróbio contínuo foi de sessões de 36 minutos realizadas eram 3 vezes na semana, as cargas de treinamento foram aumentadas a cada duas semanas em 5%, em ambas as intervenções. Para estimar a RI foi usado HOMA-IR calculado entre 44 e 48 horas após a última sessão. O estudo apresentou algumas hipóteses de que a intensidade do exercício poderia ser mais importante do que o volume em que ele é feito para que tenha uma melhora significativa na RI e nas adaptações metabólicas do músculo esquelético, os autores também trazem que precisa-se de mais estudos que busquem os mecanismos fisiológicos dos músculos esqueléticos que influenciam de forma direta na RI, como por exemplo a composição muscular e

como isso influencia na melhora do quadro de RI, e trazem que o HIIT melhora a sensibilidade à insulina, mas não deixam muito claro o porquê isso aconteceu. Os autores concluem que apesar dos participantes terem uma melhora no seu quadro, ainda faltam estudos que trabalhem com as funções endócrinas musculares, quantidade e composição das fibras. Isso faz corroborar com o fato de que faltam estudos na área para esclarecer alguns pontos do mecanismo de ação do exercício físico sob a RI, mesmo que os autores desse artigo tenham encontrado o resultado que vem sendo apresentado nos últimos estudos, de que o HIIT é melhor para a sensibilidade à insulina.

Na pesquisa de Hwang e Yoo et al. (2016) foi avaliado o efeito do HIIT e do treinamento contínuo de intensidade moderada (MICT) na melhora da aptidão aeróbia, função cardíaca e RI em idosos saudáveis. Participaram da pesquisa 51 idosos saudáveis, com idade média de 66 anos, divididos em três grupos, o grupo do HIIT, o grupo do treinamento contínuo de intensidade moderada e o grupo controle. Os indivíduos realizaram exercícios para pernas e braços em um ergômetro com freio a ar, em 4 sessões na semana por 8 semanas. O HIIT consistiu em intervalos de 4 minutos a 90% da frequência cardíaca de pico, intercalados por 3 minutos de descanso ativo a 70%, em um total de 25 minutos. O MICT consistiu em 32 minutos a 70% da frequência cardíaca de pico. Os dois grupos tiveram gastos calóricos semelhantes e que os idosos cumpriram cerca de 90% das sessões e as ausências não estavam relacionadas com a prática. Os resultados mostraram que o HIIT melhorou a aptidão cardíaca, o condicionamento aeróbio e a RI, melhorando essa variável em 26%, o que não aconteceu com o treinamento contínuo. O que levou os autores a conclusão de que o HIIT é o melhor treinamento para melhorar a RI, o que corrobora com os últimos estudos que vem sendo realizados.

Em um artigo de Marcinko e Sikkema et al. (2015) buscou-se analisar os efeitos do HIIT na sensibilidade à insulina no fígado e do tecido adiposo de camundongos machos que possuíam uma mutação serina-alanina e alimentados com dieta hiperlipídica, exercitados ou sedentários. O protocolo de exercício físico consistia em exercícios na esteira 3 vezes na semana durante 6 semanas, eles realizavam 2 min a 100% da velocidade máxima da corrida, que foi obtida em testes iniciais com a esteira, e 2 min de descanso, a velocidade aumentava 1m/min a cada semana, totalizando no final 22m/min, e o grupo sedentário permaneceu na gaiola recebendo

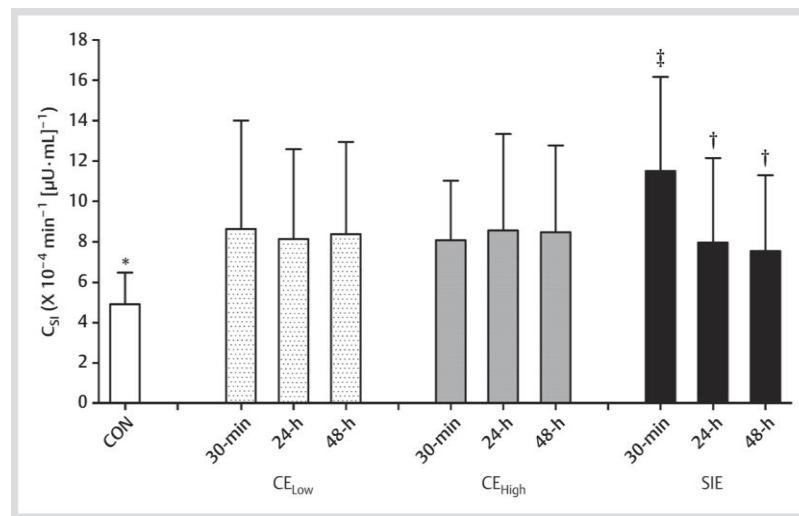
a dieta hiperlipídica. Os estudos metabólicos começaram aproximadamente 24 horas após o término da última sessão, para a análise do efeito do treinamento no fígado ele foi retirado e congelado imediatamente após uma sessão aguda de exercício, a massa corporal dos ratos foi monitorada semanalmente e realizadas análises das concentrações de glicose insulina em jejum de 12 horas. Após os testes feitos, foi notado que o HIIT reduziu a glicose no sangue, melhorou a aptidão física, a oxidação de carboidratos e a sensibilidade à insulina do fígado e do tecido adiposo nos camundongos. Foi possível concluir que o HIIT é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina, tanto no fígado como no tecido adiposo, mesmo que não ocorra uma mudança na composição dos adipócitos. O que continua a comprovar que o HIIT é o melhor tipo de treinamento para quem tem RI.

Em um outro artigo Ortega e Fernández-Elías et al (2015) utilizando dez jovens com média de 24 anos, saudáveis, fisicamente ativos, mas não treinados, estudaram qual dos modos de treinamento, intervalado contínuo ou o Sprint, é mais eficiente na melhora da RI. Antes de começar o ensaio, todos eles foram submetidos a testes em uma bicicleta de ciclismo para ver se todos eles reagiam de forma normal ao exercício, obtendo de forma informal dados sobre a calorimetria e o consumo máximo de oxigênio. Os participantes foram submetidos a 4 ensaios, onde eram distribuídos de forma aleatória e equilibrada, com um intervalo de 6 horas entre cada um. O início dos ensaios foi na parte da manhã após 10 horas de jejum durante a noite que se seguiu de uma alimentação contendo 50% de carboidrato, foi recomendado para os mesmo que se abstivessem de atividades intensas por 48h antes dos ensaios. O teste para a resistência à insulina foi o IGVTT que foi realizado em 4 situações:

1. uma vez sem exercício prévio (CON)
2. 30 min após 60 min de pedalada contínua a 45% do  $VO_2$  pico (CE<sub>LOW</sub>)
3. 30 min após  $35 \pm 2$  min de pedalada contínua a 80% do  $VO_2$  pico (CE<sub>HIGH</sub>)
4. 30 minutos após 4 períodos de 30 segundos de corrida de Wingate (resistência à frenagem de 0,075 kg por kg de massa corporal) intercalados com 4,5 minutos de recuperação sem carga ativa (SIE).

Esses testes foram realizados 24 e 48 horas após o término do exercício, para que fosse possível ver a persistência da ação do exercício físico sob a sensibilidade a insulina. Os participantes não se exercitaram e mantiveram a dieta até as 48 horas após o término da sessão. Eles obtiveram como resultado que a composição corporal não se modificou com a intervenção, mas puderam notar que grupo SIE obteve uma maior melhora na RI, mas 48h após a sessão a melhora era equivalente ao exercício contínuo, como é mostrado na figura 4. Sendo assim, o estudo concluiu que o exercício intervalo de sprint (SIE), se feito na forma de 4 sessões de exercício em alta intensidade, é uma ótima forma de melhorar agudamente a sensibilidade a insulina, mas quando analisado depois de 48h o resultado é semelhante ao do exercício contínuo. É importante dizer que se esse modo de treinamento for tolerado ele pode ser, juntamente com o HIIT, uma melhor forma de tratar e prevenir a RI.

**Figura 4:** Índice de sensibilidade à insulina



Fonte: Adaptado de Ortega e Fernández-Elías et al. (2015)

## 7.0 Conclusão

A obesidade vem aumentando nos últimos anos e junto com ela os problemas que esse estilo de vida acarreta, entre eles a resistência à insulina. Para que esse quadro seja revertido é preciso uma mudança de hábitos, não apenas alimentar, mas também incluir no dia a dia a prática de atividade física.

Os estudos encontrados mostram que o exercício físico é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina mesmo quando não há uma mudança na composição corporal ou na expressão de substratos envolvidos com a sinalização deste hormônio. Foi observado que todo exercício físico é capaz de promover uma melhora no quadro de RI, mesmo quando feito somente uma sessão, ou seja, efeito agudo.

É importante ressaltar que durante a pesquisa feita foram encontrados diversos estudos que comparavam o efeito do HIIT e do treinamento aeróbio contínuo sob a RI e em todos eles o HIIT foi o que melhorou, de forma significativa, a sensibilidade a insulina.

Sendo assim, é possível concluir que o melhor tipo de exercício físico para a melhora do quadro de resistência à insulina, de acordo com a literatura presente, é o HIIT, mas vale ressaltar que esse tipo de treinamento exige um esforço grande dos praticantes e que, algumas pessoas que iniciam uma prática, não conseguem cumprir ou muitas vezes não se identificam com o tipo de treinamento, então, se faz necessário que as escolhas e limitações do indivíduo sejam respeitadas, para que tenha uma adesão a prática e uma melhora da qualidade de vida a longo prazo, já que o exercício físico de forma geral ajuda no quadro de RI.

## 8.0 Referências

1. ANTUNA-PUENTE, B; FEVE, B; FELLAHI, S; BASTARD, JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes e Metabolism**. V 34 (1) p.2-11, 2008
2. BASTARD, Jean-Philippe et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. **Eur. Cytokine Netw.**, v.17 (1), p. 4-12, 2006.
3. CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**: Campinas, v. 46, n 4, p.419-425, 2002
4. CEFALU, W.T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. **ExpBiol Med**, v.226 (1), p.13- 26, 2001.
5. CHOW L, FROM A and SEAQUISt E: Skeletal muscle insulin resistance: the interplay of local lipid excess and mitochondrial dysfunction. **Metabolism** **59: 70-85, 2010**.
6. CHOWDHURY KK; LEGARE DJ; LAUTT WW. Interaction of antioxidants and exercise on insulin sensitivity in healthy and prediabetic rats. **Can J Physiol Pharmacol** 91: 570-577, 2013.
7. CONSIDINI, RV; SINHA, MK; HEIMAN, ML; KRIAUCIUNAS, A; STEPHENS, TW; NYCE, MR; et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med**. V.334 (5) p.292-5, 1996.
8. CRUVINEL, Wilson de Melo; JÚNIOR, Danilo Mesquita; ARAUJO, Júlio Antônio; Catelan, Tania Tiek Takao et al.. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev. Bras. Reumatol**. V. 50(4), p. 434-61, 2010.
9. DE FRONZO, R.A. et al. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results from direct and indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. **Diabetes**. v.30, p.1000–1007, 1981.
10. DONNELLY, JE; BLAIR, SN; JAKICIC, JM; MANORE, MM; RANKIN, JW; SMITH, BK. **American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and**

- prevention of weight regain for adults.** *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(2):459-71. <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181949333>
11. FLEGAL, K. M., CARROLL, M. D., OGDEN, C. L. & CURTIN, L. R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. **JAMA** 303, 235–241, 2010.
  12. FONSECA-ALANIZ, Miriam Helena; TAKADA, Julie; AFONSO-VALE, Maria Isabel Cardoso; LIMA, Fabio Bessa. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. **Jornal de Pediatria**, v.83, n.5. 2007.
  13. FRANCISQUETI, Fabiane Valentini; NASCIMENTO, André Ferreira; CORRÊA, Camila Renata. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. **Nutrire**. V. 40 (1), p. 81-89, 2015.
  14. FRIEDMANN, J M; HALAAS, JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**. V. 395 (22) p.763-70, 1998.
  15. GALIC, S; OAKHILL, JS; STEINBERG, GR. Adipose tissue as an endocrine organ. **Mol Cell Endocrinol**. V. 316 (2), p.129-39, 2010.
  16. GARVEY, W. T. et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocrine Practice**, v. 22 (3), p. 1-203, 2016.
  17. GREENBERG, Andrew S.; OBIN, Martin. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism **The American Journal of Clinical Nutrition**. V. 83 (2), p.461-465, 2006.
  18. GUIMARÃES, Daniella Esteves Duque et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Rev. Nutr.**, Campinas, v.20 (5), 2007.
  19. HANSEN, D. et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT working group. **Sports Medicine**. v. 48 (8), p. 1781-1797, 2018.
  20. HASKELL, William I.; LEE, I-min; PATE, Russell R.; POWELL, Kenneth e.; BLAIR, Steven N.; FRANKLIN, Barry A.; MACERA, Caroline A.; HEATH, A Gregory W.; THOMPSON, Paul D.; BAUMAN, Adrian. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116 (9), p.1081-1093, 2007.

21. HEIJDEN, Gert-Jan; WANG, Zhiyue; CHU, Zili D.; SAUER, Pietter J.J; HAYMOND, Morey W.; RODRIGUEZ, Luisa M.; SUNEHAG, Agneta L. 12-Week Aerobic Exercise Program Reduces Liver Fat Accumulation and Insulin Resistance in Obese and Hispanic Adolescents. **Obesity**. V. 18 (2), 2012.
22. HWANG, Chueh-Lung; YOO, Jeung-Ki; KIM, Han-Kyul; HWANG, Moon-Hyon; HANDBERG, Elieen M.; et al. Novel All-Extremity High-Intensity Interval Training Improves Aerobic Fitness, Cardiac Function and Insulin Resistance in Healthy Older Adults. **HHS Public Access**. V. 82, p. 112-119, 2016.
23. IWASAKI, A; MEDZHITOV, R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. **Nat Immunol**. V.16, p.343–353, 2015.
24. JANEWAY, C.A. Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. **Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol**. V.54, p.1–13, 1989.
25. JESUS, Luciana Angélica da Silva; GRAVINA, Emanuele Poliana Lawall; NETO, Miguel Nunes Fam et al. Exercício Físico e obesidade: prescrição e benefícios. **HU Revista**. Juiz de Fora, v. 44 (2), p. 269-276, 2018.
26. JORGE, Maria Luiza Mendonça Pereira; OLIVEIRA, Vanessa Neves; RESENDE, Nathalia Maria; PARAISO, Lara Ferreira Paraiso, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism**. V.60 (9), p.1244-1252, 2011.
27. JUNQUEIRA, LC; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 558p.
28. KALUPAHANA, N.S; MOUSTAID-MOUSSA, N; CLAYCOMBE, K.J. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. **Mol Aspects Med**. v. 33 (1), p.26-34, 2012.
29. KARMIRIS, Konstantinos et al. Circulating levels of leptina, adiponectina, resistin, and ghrelin in Inflammatory Bowel Diseases. **Bowel Dis.**, v.12 (2), p. 100-105, 2006.
30. KARPE F, DICKMANN JR and FRAYN KN: Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. **Diabetes** 60: 2441-2449, 2011.

31. KERSHAW, EE; FLIER, JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. V. 89 (6), p.2548-56, 2004.
32. KIM, JJ; SEARS, DD. TLR4 and insulin resistance. **Gastroenterology Research and Practice**. 2010.
33. LAUTERBACH, Mario A. R, WUNDERLICH, F. Thomas. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *European Journal of Physiology*. V. 469 (3-4), p. 385-396, 2017.
34. LEE, BC; LEE, J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. **Biochim Biophys Acta**. V.1842, p.446– 462,2014.
35. LEE, Sojung; BACHA, Fida; HANNON, Tamara; KUK, Jennifer L.; BOESCH, Chris; ARSALANIAN, Silva. Effects of Aerobic Versus Resistance Exercise Without Caloric Restriction on Abdominal Fat, Intrahepatic Lipid, and Insulin Sensitivity in Obese Adolescent Boys - A Randomized, Controlled Trial. **Diabetes**. V. 61(11), p. 2787-2795, 2012.
36. LEITE, Lúcia Dantas; ROCHA, Érika Dantas Medeiros; BRANDÃO-NETO, José. Obesidade: uma doença inflamatória Obesity: an inflammatory disease. **Revista Ciência e Saúde**. Porto Alegre, v. 2 (2), p.85-95, 2009.
37. LUCHS, A. Transdução de sinal: um olhar sobre a insulina. **Rev Inst Adolfo Lutz**. São Paulo, v.65 (3), p.157-164, 2006.
38. MARCINKO, Katarina; SIKKEMA, Sarah; SAMAN, M. Constantine; FULLERTON, Morgan D.; STEINBERG, Gregory R. **Molecular Metabolism**. V. 4 (12), p. 903-915, 2015.
39. MARINHO, R; ROPELLE, ER; CINTRA, DE; DE SOUZA, CT; DA SILVA, AS; BERTOLI, FC; et al. O treinamento físico de endurance aumenta a expressão de APPL1 e melhora a sinalização de insulina no tecido hepático de camundongos obesos induzidos por dieta, independentemente da perda de peso. **J Cell Physiol**. V. 227 (7), p.2917-26, 2012.
40. MARINHO, R; ROPELLE, ER; CINTRA, DE; DE SOUZA, CT; DA SILVA, AS; BERTOLI, FC; et al. Endurance exercise training increases APPL1 expression and improves insulin signaling in the hepatic tissue of diet-induced obese mice, independently of weight loss. **J Cell Physiol**.v.227 (7), p.2917-26, 2012.

41. MARINHO, Rodolfo; MOURA, Leandro Pereira; RODRIGUES, Barbara de Almeida; PAULI, Luciana Santos Souza; SILVA, Adelino Sanchez Ramos; ROPELLE, Eloize Cristina Chiarreotto; SOUZA, Claudio Teodoro; CINTRA, Dennys Esper Corrêa; ROPELLE, Eduardo Rochete; PAULI, José Rodrigo. Efeitos de diferentes intensidades do exercício físico na sensibilidade à insulina e atividade da proteína cinase B / Akt no músculo esquelético de camundongos obesos. **Einstein**, São Paulo, v.12 (1), 2014.
42. MARTINS, AR; NACHBAR, RT; GORJAO, R *et al*: Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. **Lipids Health Dis** 11: 30, 2012.
43. MATOS, Mariana Aguiar. **O efeito do treinamento intervalado de alta intensidade em componentes celulares e moleculares relacionada à resistência à insulina em indivíduos obesos**. 2016. Tese (Doutorado). Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, UFVJM, Diamantina.
44. MAURIGERI, D; BONANNO, MR; SPECIALE, S; SANTANGELO, A; LENTINI, A; RUSSO, MS; et al. The leptin, a new hormone of adipose tissue: clinical findings and perspectives in geriatric. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. v 34 (1) p. 47-54, 2002.
45. MEDZHITOV R, JANEWAY C Jr. Innate immunity. **N Engl J Med**. V. 343, p.338-44, 2000.
46. MS, Ministério da Saúde. 2017. Disponível em <http://portalms.saude.gov.br/component/content/article/804-imc/40509-imc-em-adultos> Acesso em: 16 mai. 2019 11:00:20
47. NAKAMURA, K; MORRISON, SF. A thermosensory pathway that controls body temperature. **Nature Neuroscience**. V. 11, p.62-71, 2008.
48. NHMRC. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. **Melbourne: National Health and Medical Research Council**, 2013.
49. OLIVEIRA, AG; CARVALHO, BM; TOBAR, N; ROPELLE, ER; PAULI, JR, BAGAROLLI, RA; et al. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. **Diabetes**. v. 60(3), p.784-96, 2011.

50. ORTEGA, JF; FERNÁNDEZ-ELÍAS, VE; HAMNOUTI, N; PALLARES, JG; MORA RODRIGUEZ, R. Higher Insulin-sensitizing Response after Sprint Intervalado Compared to Continuous Exercise. **J. Sports Med.** V. 36 (03); 2015.
51. PANVELOSKI, Ana Carolina; JÚNIOR, Danilo Antônio Correa Pinto; BRANDÃO, Bruna Brasil; MOREIRA, Rafael Junges; MACHADO, Ubiratan Fabres Machado; SERAPHIM, Patrícia Monteiro. Treinamento resistido reduz inflamação em músculo esquelético e melhora a sensibilidade à insulina periférica em ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.** p.155-162, 2011.
52. PAULI, José Rodrigo; CINTRA, Claudio Teodoro de Souza; ROPELLE, Eduardo Rochette. Novos mecanismo pelos quais o exercício físico melhora a resistência á insulina no músculo esquelético. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.** V. 53 (4), p.399-408,2009.
53. ROMERO, Carla Eduarda Machado; ZANESCO, Angelina. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista Nutrição.** Campinas, v. 19 (1), p. 85-91, 2006.
54. ROPELLE, ER; FLORES, MB; CINTRA, DE; ROCHA, GZ; PAULI, JR; MORARI, J, et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. **PLoS Biol.** V.8 (8),p.1-20,2010.
55. SAFARIMOSAVI, Saleh; MOHEBBI, Hamid; ROHANI, Hadi. High-Intensity Interval Vs. Continuous Endurance Training: Preventive Effects On Hormonal Changes And Physiological Adaptations In Prediabetes Patients. **Journal of Strength and Conditioning Reserach.** V. 0 (0), 2018.
56. SANDOVAL, DA; DAVIS, SN. Leptin: metabolic control and regulation. **Journal of Diabetes and its Complications.** V. 17 (2) p.108-113, 2003.
57. SANTOS, Lana Claudinez; TORRENT, Isadora Froes. O tecido adiposo e a produção de adipocinas. **Revista Digital FAPAM.** Pará de Minas, v. 2 (2), p. 110-119, 2010.
58. SCHENK S., SABERI M., OLEFSKY J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **The Journal of clinical investigation.** v.118, p.2992–3002, 2008.

59. SHAW, K. et al. Exercise for overweight or obesity. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 18 (4), p. 1-115, 2006.
60. SINHA, MK; STURIS, J; OHANNESIAN, J; MAGOSIN, S; STEPHENS, T; HEIMAN, ML; et al. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. V.228 (3), p.733-8, 1996.
61. SPERETTA, Guilherme Fleury; LEITE, Richard Diego; DUARTE, Ana Cláudia de Oliveira. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. **Revista HUPE**. Rio de Janeiro, V.13 (1), p.61-69, 2014.
62. STUMVOLL, M; GOLDSTEIN, B. J; VAN HAEFTEN, T.W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. **Lancet**. v. 365 (9467), p.1333-46, 2005.
63. TILG, H; MOSCHEN, AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and Immunity. **Nature Reviews Immunology**.v.6, p.772-83,2006.
64. TRAYHURN, P; WOOD, IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br J Nutr**. v. 92 (3), p.347-55, 2004;
65. VIGITEL, Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. 2018. Disponível em <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>> Acesso em: 11 agosto. 2019 08:30:45
66. VILLEGAS, Jaime Gallo; ARISTIZABAL, Juan Carlos; ESTRADA, Mauricio; VALBUENA, Luis H.; SANCHEZ, Raul Narvaez; OSORIO, Jorge; ACEVEDO, Daniel C. Aguirre; CALDÉRON, Juan Efficacy of high-intensity, low-volume interval training compared to continuous aerobic training on insulin resistance, skeletal muscle structure and function in adults with metabolic syndrome: study protocol for a randomized controlled clinical trial (Intraining-MET). **Bio Med**. 2018.
67. WANG ZL, XIA B, SHRESTHA U, et al: Correlation between adiponectin polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease with or without metabolic syndrome in Chinese population. **J Endocrinol Invest** 31: 1086-1091, 2008.
68. WHO, World Health Organization. 2016. Disponível em <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Acesso em: 16 mai. 2019 10:30:55

69. YASSINE, Hussein N.; MARCHETTI, Chistine M.; KRISHNAN, Raj K.; VROBEL, Frank Gonzalez; KIRWAN, John P. Effects of Exercise and Caloric Restriction on Insulin Resistance and Cardiometabolic Risk Factors in Older Obese Adults- A Randomized Clinical Trial. **The Journals of Gerontology**. V. 64<sup>a</sup> (1), p.90-95, 2009.
70. ZIERATH, J.R.; HE, L.; GUMÁ, A; E. Odegaard Wahlström A.; Klip H. Wallberg-Henriksson. Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. **Diabetologia**. 1996