
EDUCAÇÃO FÍSICA

RITA DE CÁSSIA GUERRA

**TREINAMENTO RESISTIDO COMO
REGULADOR DOS NÍVEIS DE GLICOSE
MUSCULAR EM INDIVÍDUOS OBESOS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**



Rio Claro - SP
2022

RITA DE CÁSSIA GUERRA

TREINAMENTO RESISTIDO COMO REGULADOR DOS NÍVEIS DE GLICOSE MUSCULAR EM INDIVÍDUOS OBESOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

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

Orientador: Alexandre Gabarra de Oliveira

Coorientador: Irineu Otavio Marchiori Callegari

Rio Claro - SP

2022

G934t Guerra, Rita de Cássia

Treinamento resistido como regulador dos níveis de glicose muscular em indivíduos obesos: uma revisão de literatura / Rita de Cássia Guerra. -- Rio Claro, 2022

29 p.

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

Orientador: Alexandre Gabarra de Oliveira

Coorientador: Irineu Otávio Marchiori Callegari

1. Obesidade. 2. Glicose. 3. Resistência à insulina. 4. Força muscular.

I.Título.

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

Essa ficha não pode ser modificada.

RITA DE CÁSSIA GUERRA

TREINAMENTO RESISTIDO COMO REGULADOR DOS NÍVEIS DE GLICOSE MUSCULAR EM INDIVÍDUOS OBESOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

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

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Alexandre Gabarra de Oliveira (orientador)

Prof. Dr. Irineu Otávio Marchiori Callegari (coorientador)

Prof. Dr. Adriano Polican Ciena

Prof. Dr. Daniela Bento Soares

Aprovado em: 18 de Janeiro de 2022

Assinatura do discente

DocuSigned by:
Rita de Cássia Guerra
0D703E24C5A34A2...

Assinatura do orientador



Assinatura do(a) coorientador(a)



Dedico esse trabalho aos meus pais e ao meu irmão que me apoiaram ao longo do curso e tornaram essa conquista possível

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças para enfrentar todos os momentos difíceis que antecederam a minha aprovação na faculdade e durante toda a minha formação.

Agradeço a minha família, a minha mãe Leonice pelo apoio de sempre e por acreditar que eu seria capaz de realizar esse sonho. Ao meu pai Pedro por todo o suporte financeiro que me permitiu morar sozinha e proporcionar uma evolução no meu crescimento pessoal e ao meu irmão Rafael e minha cunhada Simone pelo incentivo durante todo o processo.

Agradeço a Republica Misseduz, lugar onde morei por 3 anos e foram os melhores da minha vida. Essa experiência foi essencial para o meu desenvolvimento e crescimento tanto pessoal quanto profissional. Um agradecimento especial a Luiza, minha companheira de quarto, que se tornou uma das pessoas mais especiais na minha vida e que estava ao meu lado em todos os momentos. A Carol que sempre me incentivou nas minhas conquistas e a Manu que sempre foi um exemplo de determinação e dedicação.

Agradeço o meu orientador Alexandre Gabarra e o meu coorientador Irineu Callegari, que foram essenciais para a realização desse trabalho, me deram todo o suporte e apoio necessário. E aos outros professores que me proporcionaram todo o conhecimento e me ajudaram no meu desenvolvimento profissional.

E por fim, agradeço a todos os amigos que conquistei nesses quatro anos, todos foram muito importantes para a minha formação.

RESUMO

A obesidade tornou-se um problema crescente de saúde pública nas últimas décadas, definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal. Um dos desfechos decorrentes desse excesso de gordura é o desenvolvimento da resistência à insulina, além de prejuízos no metabolismo da glicose e dos ácidos graxos. Contudo, o exercício físico pode aumentar a captação de glicose no músculo esquelético através da contração muscular, independente da sinalização de insulina, tornando-se uma estratégia eficaz para a diminuição da glicemia. Entretanto, é pouco elucidado como as adaptações metabólicas agem para absorver a glicose no músculo esquelético em indivíduos com resistência à insulina por meio do treinamento resistido (TR). Portanto, o objetivo desse estudo foi analisar a influência do TR na regulação da glicose muscular em indivíduos obesos. Para isso, foi realizado uma revisão de literatura não sistemática através da base de dados PubMed e Google Acadêmico, com artigos científicos recentes, selecionados entre os anos de 2006 a 2021. Dessa forma, foi possível observar os diversos benefícios do TR no processo de emagrecimento, especialmente na melhora da intolerância a glicose através da ação de vias que não dependem da insulina, ativadas pela contração muscular.

Palavras-chave: Glicose muscular, resistência à insulina, treinamento de força, treinamento resistido, obesidade, ampk, insulina.

ABSTRACT

Obesity has become a growing public health problem in recent decades, defined as the excessive accumulation of body fat. One of the outcomes resulting from this excess fat is the development of insulin resistance, in addition to impaired glucose and fatty acid metabolism. However, physical exercise can increase glucose uptake in skeletal muscle through muscle contraction, regardless of insulin signaling, making it an effective strategy for lowering blood glucose. However, it is not clear how metabolic adaptations act to absorb glucose in skeletal muscle in individuals with insulin resistance through resistance training (RT). Therefore, the aim of this study was to analyze the influence of RT on muscle glucose regulation in obese individuals. For this, a non-systematic literature review was carried out through the PubMed and Google Scholar databases, with recent scientific articles, selected between the years 2006 to 2021. In this way, it was possible to observe the various benefits of RT in the weight loss process, especially in improving glucose intolerance through the action of pathways that do not depend on insulin, activated by muscle contraction.

Keywords: Muscle glucose, insulin resistance, strength training, resistance training, obesity, ampk, insulin.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO.....	11
3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	12
4. DESENVOLVIMENTO	13
Obesidade e o desenvolvimento de distúrbios metabólicos	13
Níveis de glicose muscular e sua relação com a sensibilidade à insulina.....	15
O treinamento resistido (TR) na regulação do metabolismo da glicose muscular	17
Exercício físico e os mecanismos moleculares da captação de glicose	20
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, caracterizada pelo excesso de gordura corporal em relação ao peso total do indivíduo. Sua origem é multifatorial, envolvendo aspectos ambientais, emocionais, genéticos e o estilo de vida do indivíduo, tida também como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas (DUTRA et al., 2019). Além da obesidade ter se tornado um grave problema de saúde pública, sua incidência aumenta com o comportamento sedentário e baixos níveis de atividade física, o que torna o exercício físico uma potente ferramenta para prevenir o ganho de gordura corporal (MAYORAL et al, 2020).

O desenvolvimento dessa doença pode ocorrer quando a energia consumida através da alimentação é maior do que a energia gasta pelo metabolismo basal. Além disso, baixos níveis de atividade física favorecem o acúmulo de triglicerídeos no sangue, que serão armazenados no tecido adiposo, favorecendo sua hipertrofia. Dessa forma, ocorre aumento significativo nas concentrações de ácidos graxos livres, que podem promover diversos efeitos prejudiciais ao organismo. Como exemplo disso, podemos citar a lipotoxicidade causada pelo acúmulo de ácidos graxos no músculo-esquelético (HERRERA; KEILDSON; LINDGREN, 2011).

Por sua vez, a capacidade limitada do músculo-esquelético em estocar e oxidar lipídios acarreta o aumento do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial (MEO; IOSSA; VENDITTI, 2017), (DEFRONZO; TRIPATHY, 2009). Isso pode promover a resistência à ação da insulina induzida pela obesidade e ganho de peso, que aumenta a probabilidade de desenvolvimento de diabetes tipo 2 (DM2) (SMITH, KAHN, 2016). Por outro lado, o músculo esquelético desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase glicêmica, pois pode ativar o transporte de glicose de maneira independente da ação da insulina por meio da contração muscular (KWAK, 2013). Desta forma, é possível ação das proteínas transportadoras de glicose 4 (GLUT4), que atuam como mediadores no transporte da glicose muscular que, no caso de indivíduos acometidos pela resistência à insulina, encontram interferências em sua via de sinalização e interrupção da translocação do GLUT4 até a membrana celular (EVANS et al., 2019).

O exercício físico é considerado em estímulo eficaz para aumentar a captação de glicose no músculo esquelético. Sabe-se que o treinamento resistido (TR), em

especial, tem a capacidade de ativar vias independentes de insulina por meio da contração muscular, tornando-se um meio alternativo eficaz para restaurar a ação do GLUT4. Como consequência, há aumento do transporte de glicose para os músculos em indivíduos obesos, melhorando a intolerância à glicose e restaurando a sensibilidade à insulina (MEO; IOSSA; VENDITTI, 2017).

Assim, o presente estudo enfatiza a importância do TR na redução da gordura corporal, além de proporcionar melhora na glicemia pelo aumento da captação de glicose muscular. Sendo assim, essa revisão de literatura busca abordar os principais mecanismos moleculares relacionados à captação de glicose pelo músculo-esquelético induzida pelo TR e seu potencial efeito no controle da obesidade, sensibilidade à insulina e intolerância à glicose.

OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo apresentar por meio de uma revisão de literatura não sistemática o atual conhecimento a respeito dos efeitos do treinamento resistido na regulação da glicose muscular em indivíduos obesos.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura não sistemática a fim de investigar as adaptações necessárias para a captação de glicose no músculo esquelético em indivíduos obesos com resistência à insulina. Este tipo de pesquisa possibilitou o levantamento de informações que puderam ser utilizados no presente trabalho, contextualizando o que já foi estudado e traçando relações com o âmbito atual. Os artigos científicos foram selecionados na base de dados PubMed e Google Acadêmico, no período entre 2006 a 2021, utilizando os seguintes termos: “muscle glucose”, “insulin resistance”, “strength training”, “resistance training”, “obesity”, “ampk”, “insulin”.

A estratégia de busca preconizou incluir artigos que corroboraram com o estudo do tema, analisando o treinamento resistido na presença da obesidade e resistência à insulina. Os critérios de inclusão foram selecionar projetos experimentais e revisões de literatura realizados em humanos e em animais, incluindo indivíduos obesos de ambos os sexos. Os critérios de exclusão foram descartar estudos realizados exclusivamente com indivíduos saudáveis e/ou que possuam intervenções com menos de 1 semana de treinamento de resistência.

DESENVOLVIMENTO

Obesidade e o desenvolvimento de distúrbios metabólicos

Atualmente a obesidade é compreendida como um acúmulo de gordura de causalidade multifatorial, isto é, seu desenvolvimento pode estar relacionado a fatores genéticos, ambientais, socioeconômicos e culturais. Por se tratar de uma doença crônica, é caracterizada pelo excesso de gordura corporal ao longo do tempo em relação à massa total do indivíduo (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017). Portanto, pode ocorrer quando a ingestão calórica excede o gasto de energia, aumentando o risco do desenvolvimento de doenças como no caso da resistência à insulina, por exemplo (KWAK, 2013). Contudo, devido à predisposição genética, alguns indivíduos respondem de forma diferente a esse desequilíbrio, tornando ainda mais intrigante a complexidade sobre o seu entendimento (HERRERA; KEILDSON; LINDGREN, 2011).

Segundo Mayoral (2020), a obesidade tornou-se um problema crescente na saúde pública, atingindo níveis epidêmicos. O aumento da incidência de obesidade colabora com o acúmulo de outras comorbidades (por exemplo esteatose hepática, doenças cardiovasculares, acidente vascular encefálico, dislipidemia, hipertensão arterial e apneia obstrutiva do sono), que trazem consigo prejuízos ao estilo de vida e impactos negativos na saúde pública no mundo todo (CHEN; BALLAND; COWLEY, 2017). O grau de obesidade pode se agravar ao longo do tempo, inclusive favorecendo o surgimento de distúrbios ainda mais complexos, como é o caso da própria DM2, aterosclerose e certos tipos de câncer (endometrial, mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rim e cólon), favorecendo o aumento do risco de mortalidade (MAYORAL et al., 2020).

Dito isso, um fator em comum dentre os efeitos prejudiciais da obesidade parece ser a sobrecarga de ácidos graxos que se instala em tecidos não-adiposos, particularmente no músculo esquelético e fígado, e que possuem relação com o desenvolvimento da resistência à insulina (MEO; IOSSA; VENDITTI, 2017). Além disso, o excesso de tecido adiposo é capaz de sintetizar e ativar proteínas com ações inflamatórias induzindo alterações intracelulares que afetam os receptores da insulina. Porém, o DM2 só passa a ser diagnosticado quando a secreção

compensatória de insulina se torna insuficiente para corresponder ao grau de resistência, permitindo o acúmulo de glicose na corrente sanguínea (AL-GOBLAN; AL-ALFI; KHAN, 2014).

Para indivíduos obesos, o emagrecimento se faz necessário, ou seja, reduzir a massa gorda por meio de balanço energético negativo, por exemplo. Essa estratégia também é conhecida como déficit calórico e consiste em diminuir a ingestão calórica e aumentar o gasto energético por meio de exercícios físicos, de forma que o organismo passe a utilizar a gordura como fonte de energia. Assim, haverá o aumento da oxidação de gordura, aumento da massa magra e mobilização do tecido adiposo, tendo como resultado a redução do peso (ANDRADE et al, 2017).

Sendo assim, um estudo analisou três diferentes protocolos de exercícios de resistência, dentre eles o treinamento de resistência muscular, treinamento de força, treinamento de hipertrofia e indivíduos não treinados. Os resultados comprovaram que o TR é eficaz para a redução do peso corporal, do índice de adiposidade e melhora dos níveis de inflamação (GUEDES et al., 2020). Portanto, é amplamente recomendada a prática regular de exercícios físicos para restaurar e manter a saúde física e mental, melhorando assim a qualidade de vida, reduzindo gradualmente o peso, diminuindo os níveis de mediadores pró-inflamatórios e melhorando a resistência à insulina de indivíduos obesos e pacientes com DM2.

Níveis de glicose muscular e sua relação com a sensibilidade à insulina

O músculo esquelético é o órgão-alvo primário para a captação de glicose em humanos, responsável por absorver 70-90% da glicose do sangue em indivíduos saudáveis no estado pós-prandial (EVANS et al., 2019). Quando não há níveis elevados de glicose no sangue, mas certo grau de resistência à insulina, estimativas apontam que o músculo esquelético se torna responsável por 80% da depuração de glicose (DEFRONZO;TRIPATHY,2009).

A insulina é um potente estimulador do transporte de glicose para o músculo esquelético (STANFORD, 2014). Além disso, esse hormônio inibe a produção e liberação de glicose pelo fígado e promove a captação de glicose da corrente sanguínea também para o tecido adiposo (ROWLAND; FAZAKERLEY; JAMES, 2011). De acordo com Ortenblad, Westerblad e Nielsen (2013), o armazenamento da glicose encontrada nos músculos esqueléticos, e a consequente formação de glicogênio, é essencial para fornecer um mecanismo pelo qual o ATP pode ser produzido rapidamente nas células musculares, atendendo as necessidades energéticas do movimento. Além disso, os estoques de glicogênio no músculo humano variam e são amplamente determinados pelo estado de treinamento do indivíduo aliados a ingestão diária de carboidratos (BURKE et al, 2017). Contudo, o prejuízo do transporte de glicose estimulado por insulina pode ser responsável pela redução da síntese de glicogênio muscular (CHEN; BALLAND; COWLEY, 2017).

O transporte de glicose também pode ocorrer através da contração muscular, pela qual vias independentes da ação da insulina são ativadas. Uma dessas vias é mediada pela ação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), a qual é ativada pela fosforilação e depleção de energia celular, promovendo a translocação das vesículas que contêm GLUT4, facilitando assim o transporte de glicose para o músculo de forma semelhante à via de sinalização da insulina, embora a ação da AMPK ocorra por um mecanismo diferente no citoplasma celular (FRIEDRICHSEN et al., 2013). A captação de glicose pela contração do músculo esquelético ocorre por difusão facilitada, de maneira dependente da translocação GLUT4 até a superfície da membrana celular (RICHTER; HARGREAVES, 2013). Nesse sentido, atenção especial tem sido dada ao papel do GLUT4 em conjunto da contração muscular,

dado seu papel dentre as proteínas facilitadoras de transporte de glicose codificado no genoma, e amplamente expressa no tecido adiposo, músculo cardíaco e esquelético (RICHTER; HARGREAVES, 2013).

Por outro lado, indivíduos com resistência à insulina e/ou DM2 também podem apresentar uma diminuição na captação de glicose pelo músculo esquelético. Este prejuízo no transporte de glicose muscular estimulado pela insulina deve-se a uma interrupção na translocação de GLUT4 para a superfície da célula muscular (EVANS et al., 2019), em função de uma falha que ocorre na cascata de sinalização da insulina em seus tecidos-alvo (RICHTER; HARGREAVES, 2013). Contudo, o treinamento físico, sobretudo exercícios de força, parecem exercer influência na melhora da sensibilidade a insulina, restaurando a resposta de GLUT4 através da contração muscular. O GLUT4 se encontra ausente do sarcolema e dos tubulos T em condições basais, no entanto, quando ocorre a contração muscular durante o exercício físico, o GLUT4 se transloca para a membrana facilitando a captação de glicose (FLORES-OPAZO; MCGEE; HARGREAVES, 2020).

Dessa forma, foi realizado um estudo no qual nove indivíduos realizaram exercícios de resistência com a mesma intensidade, durante 12 semanas. Esse treinamento visou mensurar a glicose plasmática em jejum e as concentrações de insulina. Os resultados obtidos comprovaram que uma única sessão de treinamento é capaz de aumentar a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, no entanto, esse aumento também é dependente da ativação de outras vias, como a AMPK e TBC1D4 (STEENBERG et al., 2019). Portanto, pode-se concluir que as adaptações que ocorrem no músculo esquelético em resposta a contração muscular induzida pelo TR são importantes no processo de depuração de glicose, aumentando o conteúdo de glicogênio no músculo e melhorando as vias metabólicas da glicose e dos ácidos graxos (CONSITT; DUDLEY; SAXENA, 2019).

O treinamento resistido (TR) na regulação do metabolismo da glicose muscular

O TR é um termo utilizado para caracterizar exercícios dinâmicos realizados contra uma força de resistência, normalmente através de pesos livres e/ou aparelhos (PORTO et al., 2013). Para o presente trabalho, seus benefícios envolvem a redução e a manutenção do peso corporal, aumento do gasto calórico no momento da atividade, aumento de massa muscular, e a diminuição do percentual de gordura (ANDRADE et al, 2017).

Além disso, o TR é o principal método de treinamento para promover adaptações neuromusculares, como por exemplo, alterações na sinalização intracelular anabólica, aumento de proteínas sintéticas mitocondriais e melhora nas respostas transcricionais. Isto é, a manutenção de altos níveis de força muscular e hipertrofia está associada com a prevenção de doenças, melhorado desempenho das atividades de vida diária, promoção da saúde e do bem-estar (SCHOENFELD et al., 2015). Por outro lado, a perda de massa muscular aumenta o grau de intolerância à glicose e o risco de desenvolvimento de DM2 (WESTCOTT, 2012), (WANG; SIMAR; SINGH, 2009).

Contudo, faz-se necessário o devido ajuste das variáveis que compõem o TR, e que devem ser manipuladas para maximizar os ganhos de força muscular, como: intensidade, volume, seleção dos exercícios, intervalo entre as repetições e cadência (SCHOENFELD, 2010). Além disso, os níveis de hipertrofia muscular estão relacionados com o aumento da área de secção transversa dos elementos contrácteis do músculo (SILVA, 2013). Desta forma, o TR é essencial para uma adaptação ideal das capacidades físicas que envolvem o nível de força muscular adequado. Outrossim, já foi muito bem estabelecido que ocorrem benefícios adicionais do TR em relação a manutenção do nível de emagrecimento, principalmente quando realizado em conjunto com dietas restritivas e reeducação alimentar adequados (SCHOENFELD et al., 2015).

O presente trabalho não pretende esgotar toda a temática a respeito do TR. Contudo, há de se enfatizar que a recuperação iniciada após uma sessão TR traz consigo efeitos positivos para fins de emagrecimento. Desta forma, o devido reparo tecidual, aumentos de temperatura corporal e frequência cardíaca, e remoção do

lactato sanguíneo, são fatores que contribuem para um maior consumo de oxigênio pós exercício (EPOC) (ANDRADE et al., 2017). Por sua vez, o efeito EPOC eleva o gasto calórico diário total, pois mantém o consumo de oxigênio elevado após o término da sessão de treinamento, e conseqüentemente aumenta o metabolismo e oxidação de lipídeos em estado de repouso (SCHURT; LIBERALI; NAVARRO, 2016).

Um estudo realizado por Benito et al. (2016), corrobora com essa informação ao mostrar que a inclusão do TR em um programa de perda de peso ocorre devido a manutenção ou aumento da massa muscular, influenciando no efeito EPOC pelo aumento da taxa metabólica basal. Nesse estudo, três protocolos distintos de treinamento foram realizados, incluindo exercícios com pesos livres, exercícios com máquina e exercícios combinados (pesos livres juntamente com exercício aeróbio). O consumo de oxigênio e a concentração de lactato foram analisados ao longo do circuito, principalmente durante o efeito EPOC. Os resultados obtidos demonstraram que o exercício aeróbio interposto com um exercício resistido aumenta o consumo de oxigênio e o gasto de energia, apresentando menor contribuição de lactato e esforço percebido, se tornando assim uma alternativa para os indivíduos que querem reduzir o peso corporal sem aumentar a percepção de esforço (BENITO et al., 2016). Sendo assim, o nível de EPOC favorece o emagrecimento e, conseqüentemente, ajuda o controle de obesidade.

Além disso, no músculo esquelético, já foi demonstrado que o transporte de glicose pode ser ativado por pelo menos duas vias separadas, uma estimulada pela insulina endógena e outra ativada pela contração muscular em decorrência do exercício físico (KWAK, 2013). Através da contração muscular, mecanismos independentes da sinalização de insulina são ativados, tornando-se um estímulo eficaz para aumentar a captação de glicose dos indivíduos obesos (KJØBSTED et al., 2019). Apesar de ainda controversos e não compreendidos totalmente, evidências apontam que a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), além de outros mecanismos dependentes de cálcio, desempenham um papel importante no transporte de glicose por meio da contração muscular, e dirigem a sinalização intracelular necessária para entrada da glicose na célula sem depender da ativação do receptor de insulina ou da sua cascata de sinalização (FRIEDRICHSEN et al., 2013). Dessa forma, a contração muscular é fundamental importância para ativar o transporte de glicose em condições de resistência à insulina (MEO; IOSSA;

VENDITTI, 2017).

Por fim, depreende-se que o TR pode também contribuir com a redução do percentual de hemoglobina glicosilada, melhorar o metabolismo e o estado lipídico sanguíneo, reduzir o risco de doenças e comorbidades em pacientes com DM2 e reduzir a gordura abdominal (MEO; IOSSA; VENDITTI, 2017). Dessa forma, o TR pode ser uma estratégia preventiva adicional viável para indivíduos obesos, especialmente àqueles com DM2 impedidos de realizar atividades aeróbias por alguma restrição física por exemplo. O TR ainda resulta em aumento no tamanho e quantidade de mitocôndrias nas células musculares, e aumento na expressão da proteína GLUT4, ambas associadas à melhora da sensibilidade à insulina do músculo esquelético e à saúde metabólica sistêmica (STANFORD; GOODYEAR, 2014).

Exercício físico e os mecanismos moleculares da captação de glicose

Como já dito anteriormente, o TR pode mediar o transporte de glicose, regulando os níveis de glicemia no sangue, e melhorando o metabolismo da glicose e ácidos graxos causados pela obesidade e resistência à insulina (SANTOS et al., 2008). A contração muscular ocasionada pelo TR induz mudanças significativas nas vias de sinalização que regulam a plasticidade do músculo esquelético, incluindo o aumento do ATP, o fluxo de cálcio, a produção de espécies reativas de oxigênio e o aumento da pressão intracelular de oxigênio, ativando sensores celulares que codificam os estímulos ocasionados pela tensão mecânica da contração muscular, ativando assim os fatores de transcrição e síntese proteica (ABREU; LEAL-CARDOSO; CECCATTO, 2017).

Além disso, o retículo sarcoplasmático libera cálcio durante a contração, contribuindo para que ocorra a translocação do GLUT4, presente nas células musculares, permitindo a entrada da glicose na célula (GUIMARÃES, 2021). Por sua vez, a atividade contrátil durante a realização de exercícios físicos demanda energia, adquirida pelas moléculas de adenosina trifosfato (ATP), o qual é produzido durante a respiração celular, tendo como resultado o aumento da exigência metabólica corporal. A taxa elevada de ATP juntamente com a contração muscular ocasiona uma cascata de sinalizações que envolvem proteínas quinases e miocinas, as quais ativam a via da AMPK que, por sua vez, estimula o GLUT4 a deslocar-se para a membrana plasmática, tendo em vista a captação de glicose sanguínea e sua absorção no tecido muscular e adiposo (SCIENTIA, 2021).

A AMPK é uma das proteínas que respondem aos efeitos do exercício físico, regulando a oferta de nutrientes e disponibilidade energética intracelular. Numa situação em que a cascata de sinalização insulínica encontra-se prejudicada (como no caso da resistência à insulina), a AMPK sinaliza para entrada de glicose na célula independente da sinalização de insulina, uma vez que o exercício tende a consumir os estoques energéticos e substratos metabólicos celulares (FRIEDRICHSEN et al., 2013). Após a sua fosforilação, vias que geram o aumento do ATP são acionadas promovendo a translocação de vesículas contendo GLUT4 para a membrana plasmática. Ao ser translocado, o GLUT4 capta a glicose circulante no sangue e a transporta para o interior da célula, convertendo-a em ATP no meio intracelular e

gerando energia (SCIENTIA, 2021).

Em suma, acredita-se que a AMPK regula e sinaliza o conteúdo de ATP intracelular, inibindo as vias de biossíntese do glicogênio e das proteínas. Participa também ativando a sinalização catabólica para restaurar a energia celular, conservando seu conteúdo. Além disso, promove a homeostase da glicose, que leva a melhora da sensibilidade à insulina e o aumento da capacidade oxidativa (ABREU; LEAL-CARDOSO; CECCATTO, 2017). O exercício, portanto, desempenha um papel importante, fornecendo um caminho alternativo para o metabolismo da glicose, pelo qual sua captação passa a não depender exclusivamente da insulina (R. BURESH, 2014). Assim como a tensão metabólica imposta ao músculo esquelético durante o exercício é capaz de ativar vias como o AMPK para o transporte de glicose, outras vias também podem ser ativadas e ajudar nesse processo. Porém, AMPK é apenas uma parte dos mecanismos que realiza o transporte de glicose, estimulado pela contração, existem vias paralelas ou compensatórias agindo independente desta enzima, que pode ser desencadeada por mecanismos dependentes de cálcio e da insulina (SANTOS et al., 2008).

A captação de glicose no músculo esquelético é composta por várias etapas intracelulares, uma delas é a ligação da insulina aos receptores da membrana (EFFTING, 2019). A insulina, ao se ligar a esse receptor promove uma fosforilação que desencadeia uma cascata de sinalizações onde convergem para as vesículas que contem GLUT4. Esse processo ativa a proteína Fosfatidilinositol 3-quinase (P13K), importante na regulação da mitogênese, na diferenciação celular e no transporte de glicose estimulada pela insulina. Em seguida, ocorre a ativação da proteína quinase B (AKT), a qual tem um papel importante em múltiplas funções celulares como crescimento, sobrevivência, proliferação celular, e dentre elas, o metabolismo da glicose e participação na síntese de glicogênio (PAULI et al., 2009), (ROWLAND; FAZAKERLEY; JAMES, 2011).

Após essas proteínas serem ativadas, ocorre a fosforilação da proteína AKT, e ativação do substrato 160 kDa (AS160), conhecido como TBC1D4. Essas proteínas influenciam diretamente a captação de glicose por um mecanismo dependente da insulina, e são importantes para promover a translocação do GLUT4 em direção a membrana plasmática junto ao devido transporte de glicose para o interior do músculo esquelético (FREITAS, 2014). Curiosamente, a proteína AS160 e a AMPK possui um efeito comum no processo de captação de glicose no músculo

esquelético. A AS160 integra as vias de sinalização da insulina e as vias de contração, se tornando fundamental para estimular a captação de glicose. Porém, mais estudos são necessários para abordar essa hipótese de forma adequada (SANTOS et al., 2008).

Por outro lado, o aumento na concentração de cálcio citoplasmático também é um fator que ativa as substâncias envolvidas na translocação de vesículas GLUT4 (EFFTING, 2019). Através da contração muscular, há despolarização da membrana da célula muscular e abertura dos túbulos T, onde íons de cálcio são liberados do retículo sarcoplasmático para o citosol. Essa concentração elevada ativa a calmodulina-proteína quinase dependente de cálcio (CaMK) e a proteína quinase C (PKC) (ALBUQUERQUE, 2019). Por sua vez, a proteína CaMK integra a via pela qual ocorre a translocação de GLUT4 através da estimulação do cálcio, ativando a fosforilação da AMPK, podendo também interagir com a proteína TBC1D4. No entanto, faltam estudos para comprovar se a ação de CaMKK age juntamente com a AMPK no transporte da glicose ou de maneira independente. Já a PKC parece ativar proteínas motoras, como as cinesinas, que contribuem para a migração de vesículas para o sarcolema, também sendo um fator importante para a translocação de vesículas GLUT4, tendo uma maior atuação durante a contração muscular (SANTOS et al., 2008), (ALBUQUERQUE, 2019).

Portanto, haja vista toda contribuição explorada sobre as vias moleculares que participam da contração muscular, fica evidente que exercícios físicos, especialmente o TR, agem diretamente no processo de emagrecimento, sobretudo contribuindo com a melhora da intolerância à glicose através da ativação de vias independentes da ação da insulina pela contração muscular. Além disso, o TR é o modelo de treinamento físico que melhor garante o aumento da massa muscular, o que causa aumento da taxa metabólica basal, contribuindo com o gasto calórico diário. Tomadas em conjunto tais informações sobre o TR, este meio de treinamento parece contribuir diretamente com o emagrecimento, agindo inclusive nas comorbidades relacionadas a desequilíbrios metabólicos, como é o caso da obesidade (CROYMANS et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à preocupação causada pelo desequilíbrio dos níveis de glicemia na saúde, provocados pela perda de sensibilidade à insulina ao longo da obesidade, se faz necessário o entendimento sobre a importância do TR na regulação do metabolismo da glicose ao longo do processo de emagrecimento. Os músculos utilizam a glicose como fonte de energia para a realização da contração muscular, e favorecem o transporte de glicose para o interior das células, que em condições normais seria mediada pela ação endógena da insulina. A insulina é responsável pela captação e armazenamento da glicose para os tecidos, no entanto o seu efeito é atenuado com o desenvolvimento da obesidade, responsável por causar desequilíbrios no metabolismo da glicose e dos ácidos graxos.

No decorrer do presente trabalho, nos deparamos com evidências que demonstraram que a captação de glicose plasmática pode ocorrer através da contração muscular de maneira independente da insulina, graças a ação da AMPK e outros mecanismos dependentes de cálcio, que sinalizam para as variações de concentração de glicose disponível dentro da célula e regulam o metabolismo celular. Infelizmente, esse mecanismo ainda não está completamente descrito na literatura, mas as evidências mais recentes sobre o tema apontam para a importância da AMPK no processo de sinalização energética intracelular (FRIEDRICHSEN et al., 2013).

A contração muscular estimula também a translocação do GLUT4 e a captação de glicose através da ligação com receptores e fosforilação de proteínas responsáveis nesse processo. Sendo assim, é possível perceber que a insulina e a contração têm efeitos distintos e aditivos no transporte de glicose muscular, pois ativa os transportadores de glicose por diferentes mecanismos e diversas vias de sinalização. Portanto, subentende-se que o fato de GLUT4 deslocar-se até a superfície da célula através de um mecanismo não-dependente da insulina, coincide com a explicação de que os músculos ativos absorvem glicose sem insulina (FLORES-OPAZO; MCGEE; HARGREAVES, 2020).

Dessa forma, os dados atuais enfatizam a importância de aliar mudanças nos aspectos comportamentais e nutricionais como estratégia não farmacológica no combate à obesidade. Assim, destaca-se o TR como fator fundamental para esses indivíduos, o qual irá proporcionar a melhora do controle glicêmico, a sensibilidade a

insulina, diminuir a gordura corporal, à medida que evita o desenvolvimento de doenças associadas, além de aumentar a massa magra e a força muscular, proporcionando melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-GOBLAN, A. S.; AL-ALFI, M. A.; KHAN, M. Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 7, p. 587–591, 2014.

CHEN, W.; BALLAND, E.; COWLEY, M. A. Hypothalamic Insulin Resistance in Obesity: Effects on Glucose Homeostasis. **Neuroendocrinology**, v. 104, n. 4, p. 364–381, 2017.

CONSITT, L. A.; DUDLEY, C.; SAXENA, G. Impact of endurance and resistance training on skeletal muscle glucose metabolism in older adults. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 1–17, 2019.

DEFRONZO, R. A.; TRIPATHY, D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 32 Suppl 2, 2009.

EVANS, P. L. et al. Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 1–24, 2019.

KJØBSTED, R. et al. AMPK and TBC1D1 regulate muscle glucose uptake after, but not during, exercise and contraction. **Diabetes**, v. 68, n. 7, p. 1427–1440, 2019.

MAYORAL1, L. P.-C. et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity Quick. n. January, p. 11–21, 2020.

MEO, S. Di; IOSSA, S.; VENDITTI, P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. **Journal of Endocrinology**, v. 234, n. 3, p. R159–R181, 2017.

ØRTENBLAD, N.; NIELSEN, J. Muscle glycogen and cell function - Location, location, location. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 25, p. 34–40, 2015.

RICHTER, E. A.; HARGREAVES, M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 3, p. 993–1017, 2013.

ROBERTS, C. K.; HEVENER, A. L.; BARNARD, R. J. Metabolic syndrome and insulin resistance: Underlying causes and modification by exercise training. **Comprehensive Physiology**, v. 3, n. 1, p. 1–58, 2013.

ROWLAND, A. F.; FAZAKERLEY, D. J.; JAMES, D. E. Mapping Insulin/GLUT4 Circuitry. **Traffic**, v. 12, n. 6, p. 672–681, 2011.

SCHOENFELD, B. J. Does exercise-induced muscle damage play a role in skeletal muscle hypertrophy? **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 26, n. 5, p. 1441–1453, 2012.

SCHOENFELD, B. J. et al. Effects of low- vs. High-load resistance training on muscle strength and hypertrophy in well-trained men. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 29, n. 10, p. 2954–2963, 2015.

SINGH, R. K.; KUMAR, P.; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. **Comptes Rendus - Biologies**, v. 340, n. 2, p. 87– 108, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crvi.2016.11.007>>.

WESTCOTT, W. L. Resistance training is medicine: Effects of strength training on health. **Current Sports Medicine Reports**, v. 11, n. 4, p. 209–216, 2012.

XIAO, T.; FU, Y. F. Resistance training vs. aerobic training and role of other factors on the exercise effects on visceral fat. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 10, p. 1779–1784, 2015.

ØRTENBLAD, N.; WESTERBLAD, H.; NIELSEN, J. Muscle glycogen stores and fatigue. **Journal of Physiology**, v. 591, n. 18, p. 4405–4413, 2013.

SINGH, Y. W. D. S. M. A. F. **Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review** *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://libweb.anglia.ac.uk/>>.

BURKE, LOUISE M et al. "Postexercise muscle glycogen resynthesis in humans." *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* vol. 122, n. 5, p. 1055-1067, 2017.

HERRERA, B. M.; KEILDSON, S.; LINDGREN, C. M. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*, v. 69, n. 1, p. 41–49, 2011.

KWAK, H.-B. Exercise and obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Integrative Medicine Research*, v. 2, n. 4, p. 131–138, 2013.

SCHOENFELD, B. R. A. D. J. S. THE MECHANISMS OF MUSCLE HYPERTROPHY AND THEIR APPLICATION TO RESISTANCE TRAINING. v. 24, n. 10, p. 2857–2872, 2010.

ANDRADE, B. M. Treinamento resistido aplicado ao processo de emagrecimento. *Analisis pendapatan dan tingkat kesejahteraan rumah tangga petani*, v. 16, n. 2, p. 111–116, 2017.

FLORES-OPAZO, M.; MCGEE, S. L.; HARGREAVES, M. Exercise and GLUT4. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 48, n. 3, p. 110–118, 2020.

PORTO, M. et al. Programa de Treinamento Resistido Sobre a Composição Corporal e na Força Muscular de Crianças com Obesidade. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 21, n. 4, p. 21–29, 2013.

SCHURT, A.; LIBERALI, R.; NAVARRO, F. Exercício contra resistência e sua eficácia no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. p. 215–223, 2016.

BENITO, P. J. et al. Cardiovascular fitness and energy expenditure response during a combined aerobic and circuit weight training protocol. **PLoS ONE**, v. 11, n. 11, p. 1–14, 2016.

STANFORD, K. I.; GOODYEAR, L. J. Exercise and type 2 diabetes: Molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. **Advances in Physiology Education**, v. 38, n. 4, p. 308–314, 2014.

FRIEDRICHSEN, M. et al. Exercise-induced AMPK activity in skeletal muscle: Role in glucose uptake and insulin sensitivity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 366, n. 2, p. 204–214, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2012.06.013>>.

DUTRA, P. T. B. et al. Efeitos do Treinamento Resistido em Obesos: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 21, p. e831, 2019.

SMITH, KAHN B. B. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. **Physiology & behavior**, v. 5, n. 1, p. 465–475, 2016.

R. BURESH. **Exercise and glucose control**. v. 54, n. 1, p. 373–82, 2014.

SANTOS, J. M. et al. Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. **International Journal of Sports Medicine**, v. 29, n. 10, p. 785–794, 2008.

SCIENTIA, D. PHYSICAL EXERCISE AND MOLECULAR MECHANISMS OF GLUCOSE. p. 1–15, 2021.

ULF SMITH AND BARBARA B. KAHN. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. **Physiology & behavior**, v. 5, n. 1, p. 465–475, 2016.

PAULI, J. R. et al. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. n. 7, 2009.

EFFTING, P. S. **Efeitos do treinamento resistido sobre a resistência à insulina, parâmetros de estresse oxidativos e inflamatórios no músculo esquelético de camundongos com obesidade induzida por dieta.** Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2019.

ROWLAND, A. F.; FAZAKERLEY, D. J.; JAMES, D. E. Mapping Insulin/GLUT4 Circuitry. **Traffic**, v. 12, n. 6, p. 672–681, 2011.

FREITAS, M. C. De. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 22, n. 3, p. 139–147, 2014.

ALBUQUERQUE, L. S. De. **A influência do exercício físico na captação de glicose independente de insulina.** v. 45, n. 1, p. 59–64, 2019.

SILVA, S. F. **Relação Do Treinamento De Força Para O Processo De Emagrecimento.** 2013. UFMG, 2013.

CROYMANS, D. M. et al. Resistance training improves indices of muscle insulin sensitivity and β -cell function in overweight/obese, sedentary young men. **Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 9, p. 1245–1253, 2013.

STEENBERG, D. E. et al. Exercise training reduces the insulin-sensitizing effect of a single bout of exercise in human skeletal muscle. **Journal of Physiology**, v. 597, n. 1, p. 89–103, 2019.