



Diogo Arcídio de Albuquerque Teixeira

Estratégias Não-Farmacológicas no Controlo de Diabetes *Mellitus*

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Rui Manuel Silva Gomes Barbosa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Diogo Arcídio de Albuquerque Teixeira

Estratégias Não-Farmacológicas no Controlo de Diabetes *Mellitus*

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Rui Manuel Silva Gomes Barbosa e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Diogo Arcídio de Albuquerque Teixeira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2010140805, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de julho de 2016.

Assinatura

○ Tutor

(Prof. Doutor Rui Manuel Silva Gomes Barbosa)

○ Aluno

(Diogo Arcídio de Albuquerque Teixeira)

Dedico o esforço e empenho na realização desta Monografia ao meu irmão, diagnosticado com Diabetes *Mellitus* tipo I em junho de 2015.

Ao Professor Doutor Rui Barbosa, um especial obrigado pelas orientações e cooperação na realização desta monografia.

Índice

ÍNDICE	5
ABREVIATURAS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
FISIOPATOLOGIA DA DIABETES	10
EXERCÍCIO FÍSICO	11
BENEFÍCIOS DA PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO NA CAPTAÇÃO DE GLICOSE.....	11
DIFERENÇAS ENTRE AS VÁRIAS FASES DO EXERCÍCIO EM ESTADOS NÃO PATOLÓGICOS.....	12
a. <i>Em repouso</i>	12
b. <i>No exercício</i>	12
c. <i>Pós exercício</i>	13
MECANISMOS DE CAPTAÇÃO DE GLICOSE.....	13
1. <i>Via dependente de insulina</i>	14
2. <i>Vias independentes de insulina</i>	15
a. <i>Via de sinalização da AMPK</i>	15
b. <i>Aumento da concentração de cálcio no interior da célula</i>	16
c. <i>Aumento da concentração de bradicinina</i>	17
d. <i>Óxido Nítrico</i>	17
e. <i>Stress oxidativo</i>	18
f. <i>Mecanismos convergentes de captação de glicose: o papel do ASI60 e TBC1D1</i>	19
RESISTÊNCIA À INSULINA E OBESIDADE.....	20
1. <i>Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico na obesidade e resistência à insulina</i>	21
2. <i>S-Nitrosilação e resistência à insulina</i>	22
O CASO ESPECIAL DA DIABETES TIPO I E EXERCÍCIO FÍSICO.....	23
1. <i>O risco do exercício físico na diabetes tipo I</i>	23
ALIMENTAÇÃO	24
DIETA MEDITERRÂNICA.....	24
A DIETA MEDITERRÂNICA E A DIABETES.....	25
1. <i>Dieta Mediterrânica e Inflamação</i>	25
NUTRIENTES E DIABETES.....	26
a. <i>Hidratos de carbono</i>	26
b. <i>Fibras</i>	27
c. <i>Lípidos</i>	27
d. <i>Micronutrientes</i>	28
e. <i>Álcool</i>	28
f. <i>Obesidade</i>	28
RELAÇÃO ENTRE TERAPÊUTICA E EXERCÍCIO FÍSICO	29
1. <i>Diabetes tipo I</i>	29
2. <i>Diabetes tipo 2</i>	29
CONCLUSÃO	31
BIBLIOGRAFIA	32

Abreviaturas

ADA – *American Diabetes Association*

AMP – Adenosina Monofosfato

AMPK – Adenosina Monofosfato Quinase

ATP – Adenosina Trifosfato

AKT – Proteína quinase B

CaMK – Calmodulina quinase

DM – *Diabetes Mellitus*

DGS – Direção Geral de Saúde

Glut-4 – Transportador de glicose tipo 4

HgA1c – Hemoglobulina glicosilada

IKK – Ikappa kinase

IL-6 – Interleucina 6

IR – Recetor de Insulina

IRS-1 – Substrato do Recetor de Insulina 1

IRS-2 – Substrato do Recetor de Insulina 2

JNK – c-jun N-terminal kinase

NAC – N-acetilcisteína

NO – Óxido Nítrico

NOS – Óxido Nítrico Sintase

PCR – Proteína de fase aguda

PKC – Proteína quinase C

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SPD – Sociedade Portuguesa de Diabetologia

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

TLR-4 – *Toll like receptors* tipo 4

UNESCO – United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

Resumo

A diabetes *mellitus* tem emergido como um dos principais alarmes para a saúde humana no século XXI. Esta pandemia diminui a qualidade de vida dos doentes com custos socioeconómicos elevados, sobretudo devido à morbidade e mortalidade prematuras. A prática de exercício físico regular e moderado é capaz de atenuar a resistência à insulina e controlar a glicemia e dislipidemia, por interferir com os mecanismos fisiopatológicos, incluindo a captação de glicose, *stress* oxidativo, inflamação e S-nitrosilação no músculo-esquelético.

A inclusão de alimentos típicos da dieta mediterrânea e maior adesão a este padrão alimentar saudável pode constituir uma estratégia de prevenção e controlo da progressão da patologia.

Neste contexto, as medidas não farmacológicas são imperativas para evitar complicações, bem como polimedicação, que está associada a efeitos adversos graves e interações medicamentosas.

Abstract

Diabetes *mellitus* has emerged as one of the main alarms to human health in the 21st century. This pandemic causes deterioration of life quality with high socio-economic costs, particularly due to premature morbidity and mortality. Regular and moderate intensity physical exercise is able to attenuate insulin resistance and control glycaemia and dyslipidaemia, by interfering with the pathophysiological mechanisms at different levels, including glucose uptake, oxidative stress, inflammation and S-nitrosation in the skeletal muscle.

The inclusion of foods typical of the Mediterranean diet and greater adherence to this healthy pattern might present a new strategy toward the prevention and control of diabetes at the population level.

In this context, non-pharmacological strategies are imperative to avoid complications, as well as polymedication, which is associated with serious side-effects and drug-to-drug interactions.

Introdução

Ao longo dos últimos anos, a prática clínica de doenças crónicas deixou de estar apenas dirigida para a doença, mas também para o bem-estar do indivíduo, procurando manter a vida com maiores níveis de qualidade. A perceção de que a pessoa tem sobre o seu estado de saúde tem sido considerada como coadjuvante nos resultados das terapêuticas.

A Diabetes *Mellitus* (DM), como doença crónica, é vista como um conjunto de patologias associadas, devido às várias complicações agudas ou tardias a que está diretamente relacionada. A incidência tem vindo a aumentar devido a fatores genéticos, ambientais e comportamentais, entre os quais uma alimentação hipercalórica e o sedentarismo, que são também os principais condicionantes da obesidade. Segundo dados da Direção Geral de Saúde (DGS), a DM é a quarta causa de morte, após as doenças cardiovasculares, oncológicas e respiratórias (DGS, 2012).

A prevenção e redução do risco das complicações requer educação especial e cuidados de saúde do indivíduo diabético. A um estilo de vida saudável está associado a prática de exercício físico, alimentação equilibrada e cuidados básicos de saúde, não só para prevenir o aparecimento de doença, mas também para proporcionar uma boa qualidade de vida.

Num indivíduo diabético, o comportamento perante a saúde ditará a evolução do estado da doença e a ocorrência, ou não, de outras patologias associadas. De modo a manter um nível de vida minimamente saudável, existem várias estratégias que permitem, não só prevenir a DM, como atenuar a progressão da doença.

A DGS prevê, no Plano Nacional para a Diabetes, “*a prevenção primária da diabetes, através da redução dos fatores de risco conhecidos modificáveis da etiologia da doença*”; a “*prevenção secundária, através do diagnóstico precoce e do seu tratamento adequado de acordo com o princípio da equidade*” e da “*prevenção terciária, através da reabilitação e reinserção social dos doentes e na qualidade da prestação dos cuidados à pessoa com diabetes*”(DGS, 2012). Segundo a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), a tipologia I não pode ser prevenida. Contudo, estilo de vida saudável (e.g. peso ideal e atividade física moderada) poderá prevenir o desenvolvimento da DM tipo 2 (SPD, 2016).

A relação entre a prática de exercício físico e as melhorias do estado clínico da DM está bem documentada através dos mecanismos dependentes e independentes de insulina. Na verdade, são vários os mecanismos subjacentes ao benefício do exercício físico, quer ao

nível do controlo glicémico, da sensibilidade à insulina e ainda os efeitos anti-inflamatórios que este proporciona num indivíduo obeso (Pauli *et al.*, 2009).

A alimentação equilibrada faz todo o sentido numa prevenção ou tratamento da diabetes. O conhecimento do valor glicémico dos nutrientes que compõem a dieta permite ao diabético ser capaz de, autonomamente, melhorar o seu estado de saúde.

A terapêutica apresenta-se como uma medida farmacológica no controlo da diabetes e, juntamente com o exercício físico e alimentação compõem o triângulo perfeito para controlo da progressão da DM. O indivíduo diabético, a par com o seu médico e farmacêutico, deverá relacioná-los e adaptá-los. Isto, porque cada caso é único e pequenas variações em cada um deles afetam os restantes, pelo que o máximo cuidado e educação para esta relação é essencial num tratamento de qualidade.

Na presente monografia são descritas evidências pelas quais a prática de exercício físico e a escolha de uma alimentação adequada previnem e melhoram a progressão da DM, sendo estratégias não farmacológicas que deverão ser adotadas. No final do trabalho está presente um breve apontamento da relação que estes mecanismos têm com a terapêutica insulínica e antidiabéticos orais.

Fisiopatologia da Diabetes

Segundo a SPD, a diabetes caracteriza-se por uma “*desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou ação da insulina, ou de ambas*” (SPD, 2016).

A longo prazo, a DM provoca o desenvolvimento progressivo das complicações específicas de retinopatia diabética com potencial cegueira, nefropatia que pode conduzir a insuficiência renal, e/ou neuropatia com risco de ulcerações nos pés, amputações, artropatia de Charcot e sinais de disfunção autonómica, incluindo disfunção sexual. As pessoas que sofrem de DM têm um risco aumentado de doença cardiovascular, vascular periférica e cerebrovascular. Vários mecanismos patogénicos incluem a destruição das células β do pâncreas com conseqüente deficiência de insulina, e outros que resultam na resistência à ação da insulina. As perturbações nos metabolismos dos glúcidos, lípidos e proteínas devem-se à deficiente ação da insulina nos tecidos alvo que resulta da insensibilidade ou falta de insulina (SPD, 2016).

Segundo a Norma 002/2011 da DGS, a DM tipo I resulta da destruição das células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, com insulinopenia absoluta, passando a insulino-terapia a ser indispensável para assegurar a sobrevivência. A diabetes tipo I corresponde a 5-10% de todos os casos de DM diagnosticados e é, em regra, mais comum na infância e adolescência. Por outro lado, a DM tipo 2 é a forma mais frequente de diabetes, resultando da existência de insulinopenia relativa, com maior ou menor grau de insulino-resistência. Corresponde a cerca de 90% de todos os casos de DM e, muitas vezes, está associada à obesidade, principalmente abdominal, à hipertensão arterial e à dislipidemia (DGS, 2011).

Exercício físico

Benefícios da prática de exercício físico na captação de glicose

A prática de exercício físico apresenta diversas vantagens fisiológicas no organismo. Ao nível da DM, os seus benefícios são evidentes quer na prevenção, quer como adjuvante da terapêutica. A captação de glicose e a sensibilidade à insulina são as principais vantagens associadas à prática regular de exercício físico.

Vários estudos evidenciam que indivíduos, de ambos os sexos, com risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, conseguiram diminuir a incidência da DM em 58% com modificações nos seus estilos de vida (Pauli *et al.*, 2009). Os resultados mostraram ainda que quatro horas por semana de exercício físico reduziu significativamente o risco de desenvolvimento da DM tipo 2 (Teixeira-Lemos *et al.*, 2011).

Com base em resultados de uma meta-análise de estudos em humanos, relativos ao exercício de intervenção de pelo menos 8 semanas em diabéticos tipo 2, verificou-se que o exercício aeróbico regular tem um efeito estatística e clinicamente significativo na hemoglobina glicosilada, HgA1c (o mais importante marcador do controlo glicémico), sugerindo que esta ação não farmacológica melhora o controlo glicémico (Boulé *et al.*, 2001). Resultados semelhantes foram encontrados noutra meta-análise sobre o efeito da prática de exercício, que incluiu 14 estudos (12 em exercício aeróbico e 2 em exercício de resistência), tendo sido demonstrado o efeito benéfico do exercício na diminuição dos níveis de HgA1c (Boulé *et al.*, 2003).

Por outro lado, demonstrou-se que após o exercício físico, a sensibilidade à insulina aumenta (Hayashi, Wojtaszewski e Goodyear, 1997). De forma aguda ou regular, os efeitos do exercício são benéficos na captação de glicose e no metabolismo de glicogénio em indivíduos com resistência à insulina, uma vez que essas alterações podem afetar a regulação da homeostase da glicose na corrente sanguínea e no seu metabolismo.

Em suma, os efeitos benéficos do exercício físico no metabolismo da glicose podem ocorrer principalmente através de três mecanismos: regulação positiva da via de sinalização dependente de insulina, estimulação do transporte de glicose para o músculo-esquelético e aumento na ação de insulina nas células dos órgãos envolvidos, como resultado da prática de exercício físico regular. Estes mecanismos serão descritos, de seguida, na presente monografia.

Diferenças entre as várias fases do exercício em estados não patológicos

a. Em repouso

De forma a manter a homeostase da glicose, o organismo adota uma série de mecanismos reguladores que são responsáveis pelo equilíbrio entre a entrada e saída de glicose na corrente sanguínea. Desta forma, conseguem-se evitar complicações associadas ao desequilíbrio dos níveis glicémicos. Em jejum, o organismo consegue manter o intervalo de valores graças à síntese hepática de glicose, sendo que a quantidade produzida é proporcional à utilizada. Após as refeições, o aumento do nível glicémico conduz à produção de insulina, sendo este o principal mecanismo pelo qual ocorre a absorção da glicose para o meio intracelular, mas também pelo bloqueio da síntese de glicose no fígado. Cerca de 90% da absorção da glicose dá-se no músculo-esquelético por difusão facilitada através de proteínas transmembranares específicas. O principal e maioritário transportador da glicose no músculo esquelético é o transportador da glicose tipo 4 (Glut-4) (Crandial e Shamoon, 2016).

b. No exercício

Durante a prática de exercício físico, a energia provém da glicose e de ácidos gordos não-esterificados. Durante os primeiros 5-10 minutos de exercício de atividade moderada, a energia obtida deriva da glicose armazenada sob a forma de glicogénio. Num treino prolongado, a glicose e os ácidos gordos presentes na corrente sanguínea são os principais responsáveis pela obtenção da energia produzida. Para responder a esta necessidade, a resposta hormonal e do sistema nervoso autónomo provoca o aumento da produção hepática e da captação da glicose ao nível dos tecidos, aumentando também a mobilização dos ácidos gordos não esterificados a partir dos seus depósitos no tecido adiposo. Esta é produzida pelos baixos níveis de insulina circulantes, mas também pela presença de hormonas que irão contrariar a ação hipoglicémica da insulina. O aumento das concentrações plasmáticas destas hormonas (como a adrenalina, glucagon, cortisol e hormona de crescimento), promove o aumento da síntese de glicose e mobilização de ácidos gordos não esterificados a partir das reservas no tecido adiposo. Além disso, a produção de glicose hepática a partir de substratos, como o lactato, é reforçada. Inicialmente, a estimulação simpática do pâncreas e fígado após a contração muscular pode

ignorar o controlo hormonal, sendo a energia obtida através dos corpos cetónicos e mobilização de lactato a partir de glicogénio muscular inativo. A captação de glicose nas células ocorre novamente através do seu transporte pelos transportadores Glut-4, que se movimentam em grande quantidade para a membrana celular devido à contração muscular, contudo, sem ação da insulina. Todos estes mecanismos descritos fazem com que o organismo tenha energia necessária para a prática de exercício físico, evitando um episódio hipoglicémico (Peirce, 1999).

c. Pós exercício

No final da prática de exercício físico, o corpo entra num estado de jejum, em que as reservas de glicogénio no músculo e fígado são baixas, contudo a síntese de glicose no fígado está acelerada. Os níveis hormonais dos indutores de síntese de glicose podem estar altos até se atingir novamente a homeostase da glicose na corrente sanguínea. A partir daqui, dá-se novamente a síntese de glicogénio no fígado e músculo, devido ao aumento do transporte pelos recetores Glut-4 e aumento da sensibilidade à insulina. Perante um estado de resistência à insulina, o armazenamento da glicose pode estar comprometido no músculo devido ao fato do transporte ser incompleto e poder haver diminuição da síntese de glicogénio (Peirce, 1999).

Mecanismos de captação de glicose

Diversos estudos relataram benefícios da prática de exercício físico e contração muscular na prevenção e tratamento de DM tipo 2, devido à otimização da absorção de glicose pelas vias dependentes e independentes de insulina (Hayashi, Wojtaszewski e Goodyear, 1997).

Os mecanismos apresentados serão com base nos estudos realizados no músculo-esquelético. Este representa 40% da massa corporal total e é responsável por 30% do consumo energético, possuindo um papel importantíssimo no exercício físico e no metabolismo da glicose (Pauli *et al.*, 2009).

I. Via dependente de insulina

A insulina é uma hormona polipeptídica anabólica e a sua síntese é estimulada durante o aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos, após as refeições. Atua metabolicamente no aumento da captação de glicose (principalmente no tecido muscular e adiposo), aumento da síntese proteica, ácidos gordos e glicogénio, assim como no bloqueio da síntese hepática de glicose, lipólise e proteólise. A sua ação desencadeia-se em vários tecidos periféricos, incluindo o fígado, músculo-esquelético e tecido adiposo.

A sinalização intracelular da insulina é um processo complexo e com vários intervenientes como se encontra esquematizado na Figura 1. Inicia-se com a sua ligação ao recetor específico presente na membrana celular: IR (Recetor de Insulina). Trata-se de uma proteína heterotetraédrica com atividade quinase intrínseca, composta por duas subunidades alfa e duas subunidades beta. A ativação do IR pressupõe a fosforilação dos resíduos de tirosina de vários substratos, incluindo substratos do recetor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2). Esta fosforilação potencia a criação de um local de ligação a uma proteína muito importante e presente no meio intracelular, a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). Após a ativação da PI3K, aumenta a fosforilação da serina da proteína quinase B (AKT), levando à translocação dos Glut-4 para a membrana e permitindo, devido a isso mesmo, o transporte facilitado da glicose para o meio intracelular no músculo e tecido adiposo. Por outro lado, a PI3K também pode ativar a síntese de glicogénio no fígado e no músculo, contribuindo de forma significativa para a homeostase da glicose (Pauli *et al.*, 2009).

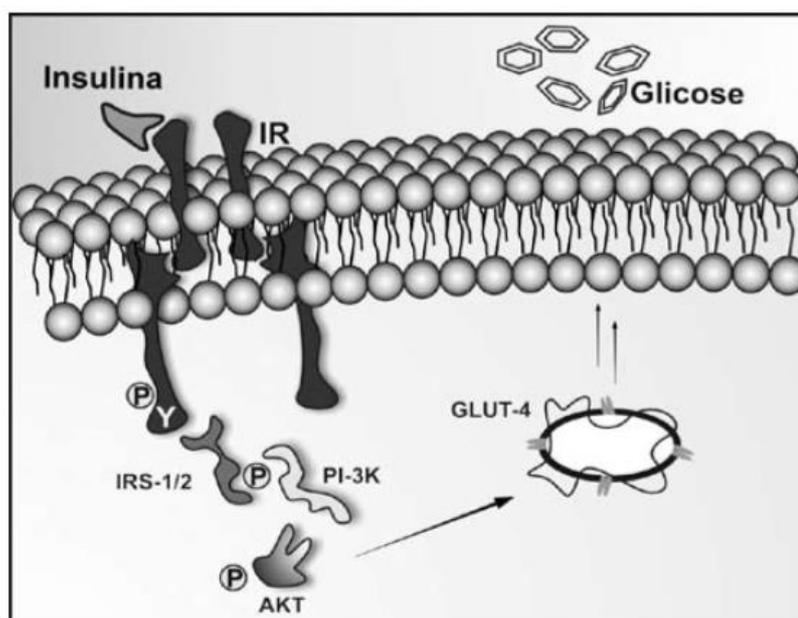


Figura 1: Via de sinalização da insulina na captação de glicose mediada pelos Glut-4 (Pauli *et al.*, 2009).

A prática de exercício físico intervém na via de sinalização dependente de insulina, na medida em que melhora a sua ação no músculo-esquelético, em indivíduos com resistência à insulina, e aumenta a expressão dos transportadores Glut-4 (Reichkender et al., 2013).

O exercício físico provoca a fosforilação do recetor de insulina nos resíduos de tirosina e melhora a expressão do IRS-1 (Hevener, Reichart e Olefsky, 2000). Num estudo realizado com diabéticos tipo 2 foi possível observar que, após 24 horas de uma sessão de exercício, houve um aumento da fosforilação do IRS-1 em tirosina no músculo-esquelético (Cusi et al., 2000).

A associação de treinos aeróbicos, de resistência e treino combinado, conduzem a melhorias no controlo glicémico em diabéticos tipo 2. Além disso, o treino de resistência aumentou em 90% a expressão de IRS-1 (Luiza et al., 2011).

2. Vias independentes de insulina

A prática de exercício físico tem uma ação *insulin-like*, por provocar a captação da glicose por mecanismos semelhantes ao da insulina, sem a sua intervenção (Hayashi, Wojtaszewski e Goodyear, 1997). A principal finalidade destes mecanismos passa pela translocação dos Glut-4 para a membrana celular.

De seguida, serão apresentados mecanismos complementares que potenciam a entrada de glicose para as células, sem a necessidade de insulina.

a. Via de sinalização da AMPK

Um dos principais mecanismos que é ativado pelo exercício físico consiste na via de sinalização da Adenosina Monofosfato Quinase (AMPK), que estimula a captação da glicose no músculo-esquelético por uma via independente de insulina (Pauli et al., 2009).

A AMPK é uma enzima que atua no fígado, músculo-esquelético e adipócitos através do aumento da oxidação de ácidos gordos, diminuição da síntese de colesterol, lipogénese, modulação da secreção de insulina e, mais importante para esta monografia, diminui os níveis de glicose pela estimulação dos Glut-4 (Teixeira-Lemos et al., 2011).

A estimulação da AMPK resulta da contração do músculo-esquelético e ativa-se quando existe um aumento da razão de AMP:ATP e diminuição da razão creatina:fosfocreatina (Alvim et al., 2015). Ou seja, quando existe um decréscimo energético nas células musculares. Isto faz com que haja uma alteração conformacional na AMP e esta

fique mais suscetível à fosforilação. Posteriormente, a AMPK fosforilada ativa vários mecanismos que permitem a obtenção de ATP, como a oxidação de ácidos gordos e o bloqueio das vias anabólicas que consomem o ATP, como a síntese de ácidos gordos. O aumento da atividade da AMPK em consequência do aumento da necessidade da produção de ATP faz com que haja uma translocação dos Glut-4 para as membranas celulares, permitindo a captação da glicose. A via de sinalização é semelhante à da insulina, contudo trata-se de um processo diferente e independente. Também nesta situação existe a redução do malonil-CoA, permitindo com que o aumento da ação da carnitina acil transferase I faça com que ocorra o transporte de ácidos gordos para as mitocôndrias e consequente oxidação (Pauli *et al.*, 2009).

b. Aumento da concentração de cálcio no interior da célula

A contração repetida do músculo-esquelético leva a um aumento na concentração de cálcio intracelular e este aumento tem sido relacionado com a translocação dos Glut-4 e transporte da glicose (Alvim *et al.*, 2015).

A contração do músculo é iniciada pela despolarização da membrana plasmática, que desencadeia a libertação de cálcio do retículo endoplasmático. Determinados estudos demonstraram que o transporte de glicose deve-se à frequência das contrações musculares e não à intensidade ou tensão geradas. No entanto, a concentração de cálcio aumenta rapidamente durante a contração muscular, pelo que o transporte de glicose para o meio intracelular apenas é afetado durante o treino (Hayashi, Wojtaszewski e Goodyear, 1997).

Os supostos mecanismos pelos quais o cálcio estimula a captação de glicose não são, ainda, totalmente conhecidos. A proteína quinase C (PKC) é um exemplo de um intermediário de sinalização dependente de cálcio que pode ser ativada por contração muscular. Uma regulação negativa de PKC por tratamento de longo prazo com ésteres de forbol e a inibição de PKC utilizando polimixina B têm ambos sido associados com a diminuição do transporte de glicose estimulado por contrações. No entanto, a interpretação destes dados deve ser cuidadosa, porque a polimixina B não é um inibidor específico da PKC, e estes tratamentos podem resultar numa diminuição da contração das fibras musculares. Também a calmodulina quinase (CaMK) parece ser uma proteína envolvida nesta via de sinalização. A interação entre o cálcio e a CaMK provou ser um mecanismo adicional na ativação da AMPK, bem como outros efeitos possíveis na translocação dos Glut-4 para a membrana celular (Alvim *et al.*, 2015).

A hipótese de que a captação da glicose fosse devida à despolarização da membrana e não ao cálcio foi rejeitada, uma vez que na presença de cafeína, agente que causa contração muscular por induzir a libertação de cálcio do retículo endoplasmático e de forma independente da despolarização, existe um aumento da captação de glicose. O uso de dantrolene também corrobora que o cálcio seja o responsável, uma vez que este composto bloqueia a libertação a sua libertação, tendo sido observado que, nesta situação, não ocorre captação de glicose (Hayashi, Wojtaszewski e Goodyear, 1997).

c. Aumento da concentração de bradicinina

A bradicinina é uma hormona vasodilatadora que medeia efeitos fisiológicos importantes, como a inflamação, a permeabilidade vascular, a hipotensão, o edema, a contração do músculo liso e o metabolismo da glicose. Estudos têm demonstrado que a bradicinina intervém em vias dependentes e independentes da insulina (Motoshima *et al.*, 2000). Tem sido demonstrado que a administração da bradicinina aumenta a absorção de glicose em adipócitos e no músculo esqueléticos do antebraço em humanos (Duka *et al.*, 2001).

A concentração plasmática de bradicinina aumenta significativamente durante o exercício agudo e este aumento é afetado pelos níveis de glicose em diabéticos (Taguchi *et al.*, 2000).

Estudos relataram que a bradicinina aumenta a fosforilação em tirosina do IRS-I e, portanto, melhora a afinidade da ligação do IRS-I com a subunidade reguladora P85 de PI3K, o que aumenta a translocação de Glut-4 para a membrana plasmática. Portanto, a absorção de glicose dependente de insulina é melhorada (Motoshima *et al.*, 2000). No entanto, alguns mecanismos ainda não estão claros e são necessárias novas investigações neste campo.

d. Óxido Nítrico

O Óxido Nítrico (NO) é uma molécula de sinalização ubíqua, envolvida na regulação de várias funções fisiológicas, bem como na mediação de vários processos fisiopatológicos. Para além das suas implicações no sistema cardiovascular (e.g. vasodilatação), vários estudos apontam para que o NO possa ter um papel importante na captação de glicose pelo músculo esquelético (Merry, Lynch e Mcconell, 2010). Estudos em animais e humanos

relatam que esta captação é independente de insulina e da contração muscular (Higaki *et al.*, 2001).

Nos humanos, a inibição de NO diminuiu a absorção de glicose em diabéticos tipo 2 sem afetar o fluxo total de sangue (Bradley, Kingwell e McConell, 1999). Alguns ensaios têm demonstrado que o NO desempenha um papel importante no metabolismo da glicose, independente da via da insulina: mesmo após a inibição farmacológica de PI3K, a captação de glicose estimulada por NO é ainda preservada (Tanaka *et al.*, 2003). O mecanismo de captação de glicose via NO é independente, para além da via de insulina, da contração muscular (Alvim *et al.*, 2015).

Um fator a ter em conta neste mecanismo é a enzima de síntese de NO – óxido nítrico sintase (NOS). Existem várias isoformas desta enzima e a que é responsável pela síntese e captação da glicose é a eNOS, presente no endotélio. Outra isoforma é a iNOS, que intervém nos processos inflamatórios. Mais à frente será descrito como a iNOS está relacionada com a resistência à insulina num indivíduo obeso e a sua relação com o exercício físico (Pauli *et al.*, 2009).

e. Stress oxidativo

Um dos aspetos fisiopatológicos do exercício está relacionado com o aumento da formação de radicais livres, principalmente pelo aumento do consumo de oxigénio pelos tecidos. Vários estudos demonstraram o aumento de radicais livres após a prática de exercício físico, agudo ou crónico, com a consequente ocorrência de danos nos tecidos. (Bloomer e Goldfarb, 2004). A maior parte do oxigénio consumido é utilizado na mitocôndria para a fosforilação oxidativa. No entanto, uma pequena fração de oxigénio pode deixar a cadeia transportadora de eletrões para produzir espécies reativas de oxigénio (ROS); estima-se que aproximadamente 2-5% de oxigénio utilizado pela mitocôndria são convertidos em radicais livres. (Teixeira-Lemos *et al.*, 2011).

O stress oxidativo tem sido frequentemente associado na patogénese de doenças micro e macrovasculares observadas em indivíduos diabéticos. Alguns dados suportam o exercício físico como prevenção na oxidação lipídica. O exercício regular de intensidade moderada altera positivamente a homeostase oxidativa das células e tecidos, diminuindo os danos oxidativos e aumentando a resistência ao stress oxidativo (Cooper *et al.*, 2002).

No músculo-esquelético, a produção de ROS pode ser promovida por vários estímulos, incluindo a hipoxia, a insulina e a contração muscular (Merry, Lynch e Mcconell,

2010). Evidências relevantes demonstraram a capacidade do peróxido de hidrogénio exógeno para estimular a captação basal no músculo-esquelético isolado (Cartee e Holloszy, 1990). Corroborando com pesquisas anteriores, demonstrou-se que o tratamento com N-acetilcisteína (NAC) e antioxidantes reduzem o aumento de ROS por contração e reduzem a absorção de glicose (Sandström *et al.*, 2006). Por outro lado, estudos em humanos demonstraram que a infusão de NAC não diminuiu a absorção de glicose estimulada pelo exercício (Teixeira-Lemos *et al.*, 2011).

Evidências apontam para que as ROS produzidas durante a contração do músculo-esquelético desempenham um papel na regulação da absorção de glicose (Merry e McConell, 2012). No entanto, os mecanismos moleculares pelos quais as ROS podem regular a absorção de glicose no músculo-esquelético ainda não são claros. Foi demonstrado que a NAC diminuiu a atividade da AMPK e reduziu as contrações musculares (Sandström *et al.*, 2006). Assim as ROS parecem regular a captação de glicose no músculo-esquelético por via independente da AMPK. Além disso, alguns estudos têm mostrado uma possível interação de ROS com as vias de sinalização de cálcio e NO (Erickson e Anderson, 2008).

f. Mecanismos convergentes de captação de glicose: o papel do ASI60 e TBC1D1

A insulina estimula a translocação dos Glut-4 por mecanismos moleculares distintos da via de contração (Goodyear *et al.*, 1990). No entanto, estas duas vias convergem em algumas moléculas envolvidas na sinalização da translocação dos Glut-4: ASI60 e TBC1D1.

A ASI60 é uma proteína que modula os Glut-4: através da sua fosforilação, estimulada pela insulina, liberta os Glut-4 das vesículas onde estão inseridos (Kane *et al.*, 2002). Estudos anteriores relataram o aumento da fosforilação do ASI60 com contrações *in vitro* em músculos de rato (Bruss *et al.*, 2005). Isto sugere que o ASI60 funciona como um ponto em comum das vias de sinalização de insulina e de contração do músculo.

Por outro lado, a TBC1D1, proteína envolvida no crescimento e diferenciação celular, também revelou ser um ponto de convergência. Foi observado que o aumento da fosforilação da TBC1D1 *in vivo* estimulada por insulina, contração e pela via de AMPK (Taylor *et al.*, 2008). Outros estudos confirmam o papel da TBC1D1 na regulação do metabolismo da glicose no músculo-esquelético em resposta aos estímulos da contração e da insulina (An *et al.*, 2010).

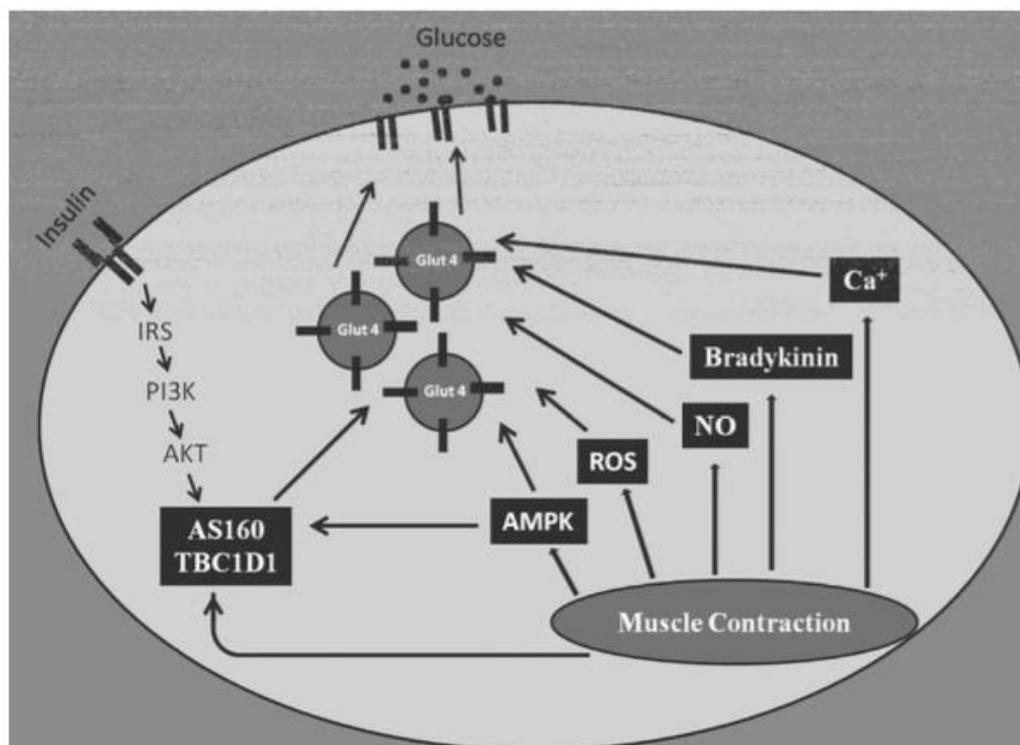


Figura 2: A contração muscular e a sua influência na translocação dos Glut-4 (Alvim et al., 2015).

Resistência à insulina e obesidade

Os mecanismos pelos quais ocorre a resistência à insulina ainda não estão totalmente conhecidos, contudo acredita-se que resultem de alterações na via de sinalização da insulina a afetem a translocação dos transportadores Glut-4 para a membrana e, conseqüentemente, a provoquem uma diminuição da sensibilidade da insulina no músculo-esquelético e tecido adiposo (Pauli et al., 2009).

A obesidade está diretamente relacionada com a resistência à insulina, na medida em que ocorrem alterações em diversos pontos da via de sinalização de insulina, com redução na concentração e atividade quinase do IR-1 e IR-2, na atividade da PI3K, na translocação dos Glut-4 e na atividade de enzimas intracelulares. Desta forma, o aumento da quantidade de tecido adiposo está diretamente relacionado com a diminuição da via de sinalização da insulina, com diminuição da captação de glicose no músculo-esquelético e tecido adiposo (Knowler, Barret e Fowler, 2003).

A presença de elevados níveis de ácidos gordos circulantes está associada a uma menor fosforilação e a uma menor atividade de proteínas-chave da via de sinalização de insulina (IRS/PI3K). Evidências científicas apontam uma relação direta entre ácidos gordos livres e resistência à insulina, que pode ser devida à acumulação de triglicéridos e aumento dos metabolitos derivados da oxidação de gorduras no músculo e no fígado (Pauli et al.,

2009). Estes aumentos potenciam a fosforilação em serina do IR e dos seus substratos - uma vez fosforilados em serina por estas proteínas inflamatórias, a possibilidade de os IRS serem fosforilados em tirosina fica comprometida, provocando a resistência insulínica (Shulman, 2004).

I. Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico na obesidade e resistência à insulina

O tecido adiposo é capaz de produzir diversas proteínas inflamatórias que parecem estar relacionadas com a resistência à insulina, como TNF- α e outras subjacentes a este (Waki e Tontonoz, 2007). Os ácidos gordos de origem animal provenientes da dieta são capazes de ativar proteínas de membrana, os TLR-4, um dos tipos de *toll like receptors*, que funcionam como mediadores da via inflamatória.

Estudos experimentais em murganhos com mutação genética nos TLR-4, comprovaram a melhor utilização da glicose, menor depósito de gordura e ausência de resistência à insulina, mesmo quando submetidos a dietas ricas em gordura. Portanto, a ligação dos ácidos gordos a este recetor membranar, acionam proteínas inflamatórias, incluindo a JNK (c-jun N-terminal kinase) e IKK (Ikappa kinase), que bloqueiam a ação da insulina, por fosforilarem os IRS-1 e IRS-2 em serina (Waki e Tontonoz, 2007).

Diferentes estudos apontam para uma forte associação entre a prática de exercício físico e a redução do processo inflamatório decorrente da obesidade. Apesar de parecer lógico que o benefício do exercício passe pela redução da gordura corporal, e consequente diminuição da produção de proteínas inflamatórias, estudos em roedores e humanos revelaram que o exercício físico pode reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias sem que haja alteração do peso corporal (Pauli *et al.*, 2009).

Evidências experimentais demonstraram diferentes mecanismos responsáveis pelo processo anti-inflamatório no músculo-esquelético após o exercício (Pauli *et al.*, 2008). A perfusão de ácidos gordos permitiu observar a redução da fosforilação da JNK e o bloqueio da via IKK (observado também em diabéticos com o impedimento da transcrição de proteínas pro-inflamatórias), ocorrendo uma diminuição sérica de TNF- α (Sriwijitkamol *et al.*, 2007). O exercício também reduz a atividade da PTP1B, uma tirosina-fosfatase que aumenta a resistência à insulina, mediada pela desfosforilação do IR e do IRS-1 (Pauli *et al.*, 2009).

2. S-Nitrosilação e resistência à insulina

A redução da expressão de iNOS e a s-nitrosilação de proteínas da via de sinalização da insulina é outro meio positivo no aumento da sensibilidade de insulina, durante a prática de exercício físico em indivíduos obesos. Uma das hipóteses pelas quais ocorre uma redução da expressão da iNOS é a ativação da via da AMPK (Pauli *et al.*, 2009). Dados da literatura indicam que a ativação da AMPK reduz a produção de NO mediada por iNOS (Pilon, Dallaire e Marette, 2004). Assim, o aumento na atividade da AMPK pode contribuir para o aumento da sensibilidade à insulina pela redução indireta na s-nitrosilação de proteínas da via de sinalização da insulina.

Como descrito anteriormente, o NO potencia a captação de glicose, pela estimulação da eNOS. No entanto, o mesmo não acontece em indivíduos obesos. Em condições de obesidade induzida por dietas ricas em gorduras, a síntese de NO pela iNOS está associada à resistência insulínica (Pauli *et al.*, 2009).

Uma das suas limitações destes dados é o fato de a iNOS não ser expressa no músculo-esquelético e somente induzida quando existe resistência à insulina, como na obesidade. Contudo, parece claro que o exercício apresenta benefícios na sensibilidade da insulina em músculos de indivíduos não obesos, sendo que este mecanismo constituirá apenas um dos meios pelos quais a sensibilidade da insulina é melhorada em indivíduos com dietas ricas em gordura.

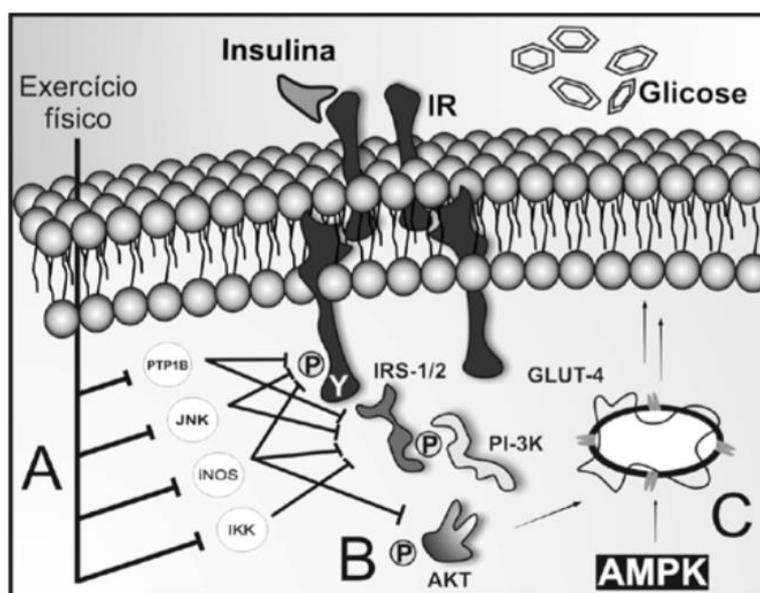


Figura 3: Exercício e resistência insulínica na obesidade. A: exercício reduz expressão/atividade de PTP1B, JNK, IKK e iNOS, aumentando a sensibilidade à insulina e captação da glicose em obesos; B: aumento do metabolismo da glicose em indivíduos exercitados pela via de insulina; C: translocação dos Glut-4 pela via AMPK (Pauli *et al.*, 2009).

O caso especial da diabetes tipo I e exercício físico

A administração de insulina é essencial no controlo da glicemia na DM tipo I. Apesar de, na prática de exercício físico, a entrada de glicose para as células do músculo-esquelético poder ocorrer sem a presença de insulina, pelos mecanismos já descritos, poderá ocorrer uma hiperglicemia no caso de uma administração insuficiente de insulina, ou uma hipoglicemia pelo aumento da sensibilidade da insulina e os baixos níveis de reservas de glicose após o exercício (Peirce, 1999).

Após o início do exercício físico, o aumento de hormonas, como o glucagon e a adrenalina, provoca o aumento da síntese hepática e da captação de glicose no músculo, levando a um aumento da glicemia. Esta hiperglicemia parece ser a principal responsável pelo aparecimento inicial de cetoacidose no indivíduo.

I. O risco do exercício físico na diabetes tipo I

Os riscos do exercício físico para diabéticos tipo I poderão ser fatais. Embora o exercício moderado possa não provocar um estado de hipoglicemia em pacientes com DM tipo I, durante uma atividade vigorosa este risco está ainda mais acrescido. A hipoglicemia pós-exercício e a hipoglicemia tardia poderão ocorrer de 4 a 24 horas após o exercício, respetivamente (Peirce, 1999).

Ainda são poucos os estudos sobre os benefícios da prática de exercício físico em diabéticos do tipo I. Mais recentemente, um estudo mostrou que pequenas mudanças na dieta e exercício foram suficientes para melhorar as medidas de controlo glicémico e lipoproteína mediadora do risco da doença coronária. Além disso, algumas evidências sugerem que o tempo de exercício é um fator importante, sendo que o exercício pós-prandial regular melhora o controlo glicémico a longo prazo (Kennedy *et al.*, 2013).

Alimentação

A grande maioria de dietas recomendadas na prevenção e tratamento de DM caracteriza-se por elevado aporte de vegetais e um baixo consumo de produtos de origem animal, de gorduras e de produtos processados.

Apesar de a American Diabetes Association (ADA) afirmar que não existe uma dieta específica para diabéticos, a Dieta Mediterrânica apresenta um padrão característico baseado maioritariamente em produtos de origem vegetal evidenciando benefícios para a saúde das populações nomeadamente na diminuição da doença cardiovascular, cancro, síndrome metabólico e na DM tipo 2 (Martins, Correia e Lemos, 2014).

Dieta Mediterrânica

A Dieta Mediterrânica caracteriza-se pelo consumo de alimentos de origem vegetal e seus derivados, estando associada a uma maior sobrevivência e menor mortalidade (Martins, Correia e Lemos, 2014). A sua importância é reconhecida pela UNESCO e em 2013 foi considerada Património Imaterial da Humanidade. É denominada Mediterrânica pelas observações feitas na zona do Mediterrâneo. Por isso, devido às diferenças geográficas, sociais, económicas e culturais, não existe um modelo de dieta mediterrânica único, contudo possuem aspetos transversais a todas: elevado consumo de alimentos de origem vegetal, como frutas, vegetais, legumes, cereais (incluindo os integrais) e frutos secos; o azeite como principal fonte de gordura; preferência pelo consumo moderado de peixes e aves, em vez de carne vermelha; consumo regrado de vinho, preferencialmente às refeições (Martins, Correia e Lemos, 2014). Trata-se de uma dieta rica em fibras, antioxidantes, gorduras insaturadas, reduzida ingestão de gorduras de origem animal e, principalmente, pelo equilíbrio entre a ingestão calórica e as necessidades energéticas do organismo.

O padrão alimentar desta dieta recomenda o consumo de 55-60% de hidratos de carbono, dos quais 80% deverão ser complexos (pão, massa, batata, arroz); 10 a 15% de proteína, 60% de origem animal (especialmente carne branca e peixe); 25 a 30% de gorduras, preferencialmente de origem vegetal e sendo o azeite a gordura privilegiada) (Martins, Correia e Lemos, 2014).

A Dieta Mediterrânica e a Diabetes

Ao longo dos últimos anos têm-se efetuado vários estudos relacionando os fatores nutricionais e as doenças cardiometabólicas, sendo a Dieta Mediterrânea adequada para a prevenção da Diabetes (Lazarou, Panagiotakos e Matalas, 2012).

Mozaffarian analisou 8291 italianos, com ocorrência recente de enfarte agudo do miocárdio, durante cerca de 3 anos e inicialmente sem ocorrência de Diabetes. Verificou que a maior adesão à Dieta Mediterrânea reduziu o risco de Diabetes tipo 2 na ordem dos 35% (adesão avaliada pela pontuação baseada no consumo de alguns componentes típicos da Dieta Mediterrânea tradicional) (Mozaffarian *et al.*, 2007). Adicionalmente, Martinez-Gonzalez demonstrou que esse risco foi de 83% num estudo de coorte em 13380 universitários espanhóis, segundo as mesmas condicionantes (Martínez-González *et al.*, 2008). Num estudo mais longo, de 20 anos, De Koning observou que, em 41615 profissionais de saúde saudáveis, o risco de desenvolvimento de diabetes foi reduzido em 25% com a adesão à Dieta Mediterrânea, e ainda descreve que esta diminuição foi maior nos participantes com excesso de peso do que nos participantes com peso normal (Koning, De *et al.*, 2011).

Também na diabetes gestacional, a dieta mediterrânea apresenta vantagens. Tobias observou 4423 mulheres, durante 14 anos e relatou que o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 foi de 40% (Tobias *et al.*, 2012).

Dadas as evidências, é questionável o porquê dos benefícios desta dieta na prevenção e tratamento de diabetes. Schroder (2007) considera que os efeitos desta dieta nesta patologia ocorrem de forma indireta (pelo controlo de peso) e direta (pelo consumo de alimentos ricos em nutrientes com propriedades benéficas, nomeadamente, compostos antioxidantes e ácidos gordos mono, polinsaturados e ómega-3 (Martins, Correia e Lemos, 2014).

I. Dieta Mediterrânica e Inflamação

Outro benefício da Dieta Mediterrânea está associado ao fato de, comparada com outras dietas, apresentar uma relação inversamente proporcional à obesidade e, como já foi descrito nesta monografia, resultar na resistência à insulina. Esta dieta mostrou ser capaz de diminuir significativamente os marcadores da inflamação e a insulinoresistência (pelo aumento dos níveis de adiponectina - citocina anti-inflamatória), diminuição da produção de citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6) e da proteína de fase aguda (PCR) no plasma e um

aumento antioxidante total, desempenhando um papel muito importante no stress oxidativo (Martins, Correia e Lemos, 2014).



Figura 4: Representação esquemática simplificada do efeito anti-inflamatório da Dieta Mediterrânea. (Adaptado de Martins, Correia e Lemos, 2014).

Nutrientes e diabetes

a. Hidratos de carbono

As dietas ricas em hidratos de carbono aumentam os níveis de glicose e de insulina em 12% e 9%, respetivamente (Lazarou, Panagiotakos e Matalas, 2012)

O consumo de alimentos de baixo índice glicêmico melhorou os níveis de glicose (Thomas e Elliott, 2009) e HgA1c, podendo reduzir o risco de ocorrência da diabetes tipo 2 (Schulze *et al.*, 2004). Por outro lado, alimentos ricos em hidratos de carbono de elevado índice glicêmico têm sido relacionados com o aumento do risco de diabetes tipo 2 (Hallfrisch, Facn e Behall, 2000). Outra evidência sugere que, substituindo os ácidos gordos por hidratos de carbono ou aumento do consumo de hidratos de carbono com elevado índice glicêmico podem causar resistência à insulina (Villegas *et al.*, 2007). O consumo de simples açúcares, como a sacarose e a frutose, tem sido associado à redução da sensibilidade à insulina (Merat *et al.*, 1999).

No contexto de um estudo transversal com 2810 diabéticos tipo I, foi salientado que o índice glicêmico dos alimentos está diretamente relacionado com a HgA1c (Buyken *et al.*, 2001).

Com base nestes estudos, a ADA recomenda que os alimentos que contêm sacarose podem ser substituídos por outros hidratos de carbono no plano de refeições ou, se adicionada ao plano de refeição, deve-se administrar insulina ou outros medicamentos hipoglicemiantes. Deve-se ter em atenção o consumo de energia em excesso (Franz *et al.*, 2008).

b. Fibras

As fibras podem melhorar o controle glicêmico e lipídico em diabéticos. Dietas ricas em fibras solúveis resultam numa diminuição da insulina e da glicose no plasma, assim como o aumento da sensibilidade à insulina. As fibras solúveis têm resultados imediatos sobre os níveis de glicose (Lu *et al.*, 2000). Contudo, tem sido argumentado que serão necessárias grandes quantidades de fibras solúveis para observar a diminuição imediata dos valores plasmáticos da insulina, glicose e lípidos (Lazarou, Panagiotakos e Matalas, 2012).

c. Lípidos

De todas as gorduras, os ácidos gordos saturados de cadeia curta e os ácidos gordos *trans* parecem ser aqueles que provocam consequências mais prejudiciais. O consumo elevado de ácidos gordos saturados tem sido relacionado com o aumento do risco de o consumidor desenvolver diabetes, bem como a progressão da doença (Lazarou, Panagiotakos e Matalas, 2012).

Por outro lado, os ácidos gordos insaturados têm sido associados com a estagnação da progressão da diabetes (Summers *et al.*, 2002). Os ácidos gordos de cadeia longa, como o omega-3, não provaram ter efeito sobre a sensibilidade à insulina (Risérus, Willett e Hu, 2009).

A substituição de ácidos gordos saturados por ácidos gordos mono-insaturados mostrou uma melhoria significativa da sensibilidade à insulina, o que foi interpretado como uma diminuição do risco de progressão da Diabetes de tipo 2 (Vessby *et al.*, 2001).

d. Micronutrientes

A diabetes está associada ao *stress* oxidativo, principalmente em indivíduos obesos, pelo que a ingestão de antioxidantes, pela alimentação ou suplementos alimentares, poderá parecer benéfica no sistema cardiovascular (Bartlett e Eperjesi, 2008). No entanto, a ADA afirma que suplementos com o crómio, os antioxidantes (como β -caroteno e vitaminas C e E) ou outros suplementos minerais ou vitamínicos, não fornecem qualquer benefício adicional e não devem ser recomendados (Franz *et al.*, 2008).

e. Álcool

O consumo moderado de álcool parece ser uma influência benéfica no risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e melhora o perfil de insulina. Uma meta-análise sugeriu um risco reduzido em aproximadamente 30% da diabetes de tipo 2 no consumo moderado de álcool (Koppes *et al.*, 2005). No entanto, o problema prende-se com o excesso da sua ingestão e o consumo concomitante de hidratos de carbono.

A ADA recomenda: "Se os adultos com diabetes optarem por consumir álcool, a sua ingestão diária deve ser limitada a uma quantidade moderada (uma dose por dia, ou menos, para as mulheres e duas doses por dia, ou menos, para os homens)" (Franz *et al.*, 2008).

f. Obesidade

A redução de peso é um objetivo terapêutico primário para as pessoas com diabetes tipo 2. Para além do que já foi referido sobre as complicações subjacentes à obesidade, a redução da ingestão de gordura reduz 25% do risco da mortalidade total e 28% da mortalidade cardiovascular e diabetes (Lazarou, Panagiotakos e Matalas, 2012).

Relação entre Terapêutica e Exercício Físico

Todos os mecanismos anteriormente descritos poderão auxiliar o controle e tratamento da Diabetes. Contudo, a terapêutica não deixa de se tornar essencial consoante o tipo e gravidade do estado clínico do indivíduo. Toda esta análise deverá ser efetuada para que a ocorrência de complicações e desequilíbrios não ocorra.

Das estratégias anteriormente apresentadas, o exercício é aquele que necessita de maior destaque, pelas vias paralelas que influencia a captação da glicose. A principal complicação a ter em consideração é a hipoglicemia. Na verdade, a associação dos mecanismos destes fármacos com as vias de captação de glicose, estimuladas pelo exercício, poderão provocar uma diminuição significativa da glicemia. Estas situações devem ser controladas para que complicações maiores ocorram, como a cetoacidose ou até o coma. Vários são os fatores a ter em conta: duração, intensidade e níveis glicémicos antes e após o exercício, assim como a farmacocinética e farmacodinâmica da terapêutica aplicada.

1. Diabetes tipo I

A administração de insulina num diabético tipo I deverá sempre ser uma prática contante no controlo desta patologia. Contudo, ajustes terão de ser efetuados de modo a que não ocorra um episódio de hipoglicemia.

A estratégia poderá passar pela redução, ou até inibição, da administração de insulina basal e/ou rápida. O diabético poderá optar por bombas de insulina, com libertação constante, ou lispro, em que a ação da insulina é bastante rápida e, com isso, facilita o controlo glicémico (Peirce, 1999). Numa situação de preparação para a prática de exercício físico, o indivíduo deverá também administrar a insulina em locais afastados dos membros exercitados e ingerir hidratos de carbono antes, durante ou após o treino de forma a evitar a hipoglicemia (Gulve, 2008).

2. Diabetes tipo 2

Os antidiabéticos orais são a terapêutica disponível para diabéticos tipo 2. Existem vários grupos e estes diferem na farmacocinética e farmacodinâmica, tendo mecanismos e locais de ação diferentes entre si. Desta forma, as orientações da prática de exercício físico combinada com antidiabéticos orais não se podem generalizar.

Nem todos os antidiabéticos orais poderão induzir a hipoglicemia. Contudo, com a prática de exercício regular, os níveis de glicose plasmática melhoram e a administração destes fármacos poderá ser reduzida. De seguida serão apresentados alguns fármacos que necessitarão de um ajuste mais rigoroso em diabéticos tipo 2 e a realizarem exercício frequentemente.

As sulfonilureias são capazes de induzir hipoglicemia durante o exercício de longa duração (> 60 minutos) em indivíduos bem controlados e que pratiquem exercício de forma regular. Nesses casos, poderá ser necessário um ajuste da dose (ou mesmo a interrupção) da sulfonilureia antes do exercício. Um estudo realizado em diabéticos tipo 2 a serem tratados com glibenclamida demonstrou que a combinação do fármaco com o exercício melhorou os níveis glicémicos mais do que qualquer um dos fatores isolados. Por outro lado, a redução na dose dos inibidores da alfa glicosidase intestinal não é necessária, uma vez que não têm o risco de induzir hipoglicemia (Larsen *et al.*, 1999).

O risco de ocorrer uma hipoglicemia devido ao uso de gliptinas pode ser menor do que com as sulfonilureias, uma vez que estes fármacos têm um efeito mais rápido e mais curto, bem como uma menor efeito de redução de glicose (Gulve, 2008).

Contudo, deve-se ter em conta que a redução da dose, ou até mesmo a interrupção da terapêutica, não tem de ser obrigatoriamente imediata. Ao longo do tempo e com um controlo melhorado dos níveis glicémicos devido ao exercício físico, poderá ser feito o ajuste na terapêutica (Duclos *et al.*, 2013).

Desta forma, os diversos efeitos adversos da medicação poderão ser evitados, assim como a interação medicamentosa em doentes poli-medicados (Teixeira-Lemos *et al.*, 2011).

Conclusão

As complicações e diversas patologias associadas à progressão da Diabetes fazem com que a sua prevenção seja necessária em indivíduos diabéticos. A consciência do triângulo de intervenção no controle da doença deverá sempre fazer parte da consciência do diabético de modo a evitar episódios de hipo ou hiperglicemia.

Para além dos cuidados básicos, que passam pela medição regular dos parâmetros bioanalíticos, estratégias poderão ser adotadas no quotidiano destas pessoas. O exercício físico regular e uma alimentação adequada, juntamente com a terapêutica farmacológica serão, então, os principais fatores responsáveis pela melhoria do estado da doença e, consequentemente, melhor qualidade de vida.

O exercício físico potencia vários mecanismos pelos quais o metabolismo da glicose é otimizado. A regulação positiva da via de sinalização dependente de insulina devido à fosforilação do recetor de insulina nos resíduos de tirosina e melhoria na expressão do IRS-1. A estimulação do transporte de glicose para o músculo-esquelético, por diversos mecanismos: via de sinalização da AMPK, aumento da concentração de cálcio, aumento da concentração de bradicinina, influência do NO, *stress* oxidativo e ROS. O aumento na ação de insulina nas células devido ao efeito anti-inflamatório e nitrosilação do exercício físico.

O exercício físico será sempre benéfico, contudo o diabético deverá ter em atenção os seus valores de forma a evitar uma hipoglicemia durante a sua prática.

A nível alimentar, os efeitos da Dieta Mediterrânica nesta patologia ocorrem de forma indireta (pelo controlo de peso) e direta (pelo consumo de alimentos ricos em nutrientes com propriedades benéficas, nomeadamente, compostos antioxidantes e ácidos gordos mono, polinsaturados e ómega-3. Adicionalmente, esta dieta mostrou ser capaz de diminuir significativamente os marcadores da inflamação e a insulinoresistência, diminuição da produção de citocinas inflamatórias da proteína de fase aguda no plasma e um aumento antioxidante total, desempenhando um papel muito importante no *stress* oxidativo.

A adaptação da terapêutica ao exercício físico deverá ser realizada de modo a que não ocorra um episódio de hipoglicemia durante ou após a prática do treino. Poderá ser necessária uma diminuição da administração de insulina ou da dose de anti-diabéticos orais.

Assim, o prognóstico da diabetes poderá ser significativamente alterado de acordo com as estratégias não farmacológicas adotadas pelo utente, contribuindo para melhorias das condições fisiológicas associadas a esta patologia, assim como a sua profilaxia.

Bibliografia

- ALVIM, Rafael O. *et al.* - General aspects of muscle glucose uptake. **Academia Brasileira de Ciências**. . ISSN 16782690. 87:1 (2015) 351–368. doi: 10.1590/0001-3765201520140225.
- AN, Ding *et al.* - Glucose Transport in Mouse Skeletal Muscle. **Diabetes**. . ISSN 0012-1797. 59:June (2010) 1358–1366. doi: 10.2337/db09-1266.
- BARTLETT, Hannah E.; EPERJESI, Frank - Nutritional supplementation for type 2 diabetes: a systematic review. **Ophthalmic & physiological optics: the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)**. . ISSN 1475-1313. 28:6 (2008) 503–23. doi: 10.1111/j.1475-1313.2008.00595.x.
- BLOOMER, Richard J.; GOLDFARB, Allen H. - Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. **Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquée**. . ISSN 1066-7814. 29:3 (2004) 245–63.
- BOULÉ, N. G. *et al.* - Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**. . ISSN 0012-186X. 46:8 (2003) 1071–81. doi: 10.1007/s00125-003-1160-2.
- BOULÉ, Normand G. *et al.* - Effects of Exercise on Glycemic Control and Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus. **JAMA**. . ISSN 0098-7484. 286:10 (2001) 1218. doi: 10.1001/jama.286.10.1218.
- BRADLEY, S. J.; KINGWELL, B. A.; MCCONELL, G. K. - Nitric oxide synthase inhibition reduces leg glucose uptake but not blood flow during dynamic exercise in humans. **Diabetes**. . ISSN 0012-1797. 48:9 (1999) 1815–21. doi: 10.2337/diabetes.48.9.1815.
- BRUSS, Matthew D. *et al.* - Increased phosphorylation of Akt substrate of 160kDa (AS160) in rat skeletal muscle in response to insulin or contractile activity. **Diabetes**. . ISSN 0012-1797. 54:January (2005) 41–50. doi: 10.2337/diabetes.54.1.41.
- BUYKEN, A. E. *et al.* - Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: Relations to glycated hemoglobin and serum lipids. **American Journal of Clinical Nutrition**. . ISSN 00029165. 73:3 (2001) 574–581.
- CARTEE, G. D.; HOLLOSZY, J. O. - Exercise increases susceptibility of muscle glucose transport to activation by various stimuli. **The American journal of physiology**. . ISSN 0002-9513. 258:2 Pt 1 (1990) E390–3.
- COOPER, C. E. *et al.* - Exercise, free radicals and oxidative stress Introduction: free radicals and oxidative stress. **Biochemical Society Transactions J. Clin. Invest. J. Appl.**

Physiol. Am. J. Physiol. J. Physiol. Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. J. Physiol. Med. Sci. Sport. 3093:7 (2002) 394–403.

CRANDIAL, Jill; SHAMOON, Harry - **Diabetes Mellitus** [Em linha]. Twenty Fif ed. [S.l.] : Elsevier Inc., 2016 Disponível em WWW:<URL:http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-5017-7.00229-4>. ISBN 9781455750177.

CUSI, Kenneth *et al.* - Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase– and MAP kinase–mediated signaling in human muscle. 2000).

DGS - Norma da Direção Geral da Saúde (002/2011). 2011) 1–13.

DGS - Programa Nacional para a Diabetes - Orientações Programáticas. 2012) 1–9.

DUCLOS, M. *et al.* - Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. **Diabetes and Metabolism.** . ISSN 12623636. 39:3 (2013) 205–216. doi: 10.1016/j.diabet.2013.03.005.

DUKA, Irena *et al.* - Role of the B2 receptor of bradykinin in insulin sensitivity. **Hypertension.** . ISSN 0194-911X. 38:6 (2001) 1355–1360. doi: 10.1161/hy1201.096574.

ERICKSON, Jeffrey R.; ANDERSON, Mark E. - CaMKII and Its Role in Cardiac Arrhythmia. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology.** . ISSN 1540-8167. 19:12 (2008) 1332–1336. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01295.x.

FRANZ, Marion J. *et al.* - Evidence-Based Nutrition Practice Guidelines for Diabetes and Scope and Standards of Practice. **Journal of the American Dietetic Association.** . ISSN 00028223. 108:4 SUPPL. (2008) S52–S58. doi: 10.1016/j.jada.2008.01.021.

GOODYEAR, L. J. *et al.* - Contractile activity increases plasma membrane glucose transporters in absence of insulin. **The American journal of physiology.** . ISSN 0002-9513. 258:4 Pt 1 (1990) E667–72.

GULVE, Eric Arthur - Diabetes: Benefits , Challenges , and Adjustments to Pharmacotherapy. 88:11 (2008).

HALLFRISCH, J.; FACN; BEHALL, K. M. - Mechanisms of the effects of grains on insulin and glucose responses. **Journal of the American College of Nutrition.** . ISSN 0731-5724. 19:3 Suppl (2000) 320S–325S.

HAYASHI, T.; WOJTASZEWSKI, J. F.; GOODYEAR, L. J. - Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. **Am J Physiol.** . ISSN 0002-9513 (Print). 273:6 Pt 1 (1997) E1039–51.

HEVENER, Andrea L.; REICHART, Donna; OLEFSKY, Jerrold - Exercise and Thiazolidinedione Therapy Normalize Insulin Action in the Obese Zucker Fatty Rat. 49:2000).

- HIGAKI, Yasuki *et al.* - Nitric Oxide Increases Glucose Uptake Through a Mechanism That Is Distinct From the Insulin and Contraction Pathways in Rat Skeletal Muscle. **DIABETES**. 50:2001).
- KANE, Susan *et al.* - A Method to Identify Serine Kinase Substrates Akt PHOSPHORYLATES A NOVEL ADIPOCYTE PROTEIN WITH A Rab GTPASE-ACTIVATING PROTEIN (GAP) DOMAIN*. 2002). doi: 10.1074/jbc.C200198200.
- KENNEDY, Amy *et al.* - Does Exercise Improve Glycaemic Control in Type 1 Diabetes? A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**. . ISSN 19326203. 8:3 (2013). doi: 10.1371/journal.pone.0058861.
- KNOWLER, WC; BARRET, E. Connor; FOWLER, SE - Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With Lifestyle Intervention or Metformin. 346:6 (2003) 393–403.
- KONING, Lawrence DE *et al.* - Diet-quality scores and the risk of type 2 diabetes in men. **Diabetes Care**. . ISSN 01495992. 34:5 (2011) 1150–1156. doi: 10.2337/dc10-2352.
- KOPPEL, L. L. *et al.* - Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. **Diabetes Care**. . ISSN 0149-5992. 28:3 (2005) 719–725. doi: 10.2337/diacare.28.3.719.
- LARSEN, J. J. *et al.* - Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. **Diabetes care**. . ISSN 0149-5992. 22:10 (1999) 1647–54.
- LAZAROU, Chrystalleni; PANAGIOTAKOS, Demosthenes; MATALAS, Antonia-Leda - The Role of Diet in Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Implications for Public Health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. . ISSN 1040-8398. 52:5 (2012) 382–389. doi: 10.1080/10408398.2010.500258.
- LU, Zhong X. *et al.* - Arabinoxylan fiber, a byproduct of wheat flour processing, reduces the postprandial glucose response in normoglycemic subjects. **American Journal of Clinical Nutrition**. . ISSN 00029165. 71:5 (2000) 1123–1128.
- LUIZA, Maria *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**. . ISSN 0026-0495. 60:2011) 1244–1252. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.006.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A *et al.* - Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. **British Medical Journal**. . ISSN 1756-1833. 336:7657 (2008) 1348–1351. doi: 10.1136/bmj.39561.501007.BE.
- MARTINS, E. A.; CORREIA, A. C.; LEMOS, E. Teixeira De - A Funcionalidade da Dieta Mediterrânica na Diabetes Tipo 2. **Revista Portuguesa de Diabetes**. 9:2 (2014) 83–91.

MERAT, Shiva *et al.* - Western-Type Diets Induce Insulin Resistance and Hyperinsulinemia in LDL Receptor-Deficient Mice But Do Not Increase Aortic Atherosclerosis Compared With Normoinsulinemic Mice in Which Similar Plasma Cholesterol Levels Are Achieved by a Fructose-Rich Diet. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. . ISSN 1079-5642. 19:5 (1999) 1223–1230. doi: 10.1161/01.ATV.19.5.1223.

MERRY, Troy L.; LYNCH, Gordon S.; MCCONELL, Glenn K. - Downstream mechanisms of nitric oxide-mediated skeletal muscle glucose uptake during contraction. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 299:2010) 1656–1665.

MERRY, Troy L.; MCCONELL, Glenn K. - Do Reactive Oxygen Species Regulate Skeletal Muscle Glucose Uptake During Contraction? **Exercise and Sport Sciences Reviews**. . ISSN 0091-6331. 40:2 (2012) 102–105. doi: 10.1097/JES.0b013e318245837b.

MOTOSHIMA, Hiroyuki *et al.* - Bradykinin enhances insulin receptor tyrosine kinase in 32D cells reconstituted with bradykinin and insulin signaling pathways. **Diabetes Research and Clinical Practice**. . ISSN 01688227. 48:3 (2000) 155–170. doi: 10.1016/S0168-8227(00)00121-2.

MOZAFFARIAN, Dariush *et al.* - Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. **The Lancet**. . ISSN 01406736. 370:9588 (2007) 667–675. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61343-9.

PAULI, José R. *et al.* - Acute physical exercise reverses S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1 and protein kinase B/Akt in diet-induced obese Wistar rats. **The Journal of physiology**. . ISSN 0022-3751. 586:2 (2008) 659–671. doi: 10.1113/jphysiol.2007.142414.

PAULI, José Rodrigo *et al.* - Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. . ISSN 0004-2730. 53:4 (2009) 399–408. doi: 10.1590/S0004-27302009000400003.

PEIRCE, N. S. - Diabetes and Exercise. **The Diabetes Educator**. . ISSN 0021-972X. 34:1 (1999) 37–40. doi: 10.1177/0145721707312404.

PILON, Geneviève; DALLAIRE, Patrice; MARETTE, André - Inhibition of inducible nitric-oxide synthase by activators of AMP-activated protein kinase: a new mechanism of action of insulin-sensitizing drugs. **The Journal of biological chemistry**. . ISSN 0021-9258. 279:20 (2004) 20767–74. doi: 10.1074/jbc.M401390200.

REICHKENDLER, M. H. *et al.* - Exercise training favors increased insulin-stimulated glucose

- uptake in skeletal muscle in contrast to adipose tissue: a randomized study using FDG PET imaging. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**. . ISSN 1522-1555. 305:2013) E496–506. doi: 10.1152/ajpendo.00128.2013.
- RISÉRUS, Ulf; WILLETT, Walter C.; HU, Frank B. - Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. **Progress in Lipid Research**. . ISSN 01637827. 48:1 (2009) 44–51. doi: 10.1016/j.plipres.2008.10.002.
- SANDSTRÖM, Marie E. *et al.* - Role of reactive oxygen species in contraction-mediated glucose transport in mouse skeletal muscle. **J Physiol**. 575:2006) 251–262. doi: 10.1113/jphysiol.2006.110601.
- SCHULZE, Matthias B. *et al.* - Glycemic index , glycemic load , and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women 1 – 3. 10 (2004) 348–356.
- SHULMAN, Gerald I. - Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: new insights from magnetic resonance spectroscopy. **Physiology (Bethesda, Md.)**. . ISSN 1548-9213. 19:2004) 183–90. doi: 10.1152/physiol.00007.2004.
- SPD - **Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 14 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>>.
- SRIWIJITKAMOL, Apiradee *et al.* - Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: A time-course and dose-response study. **Diabetes**. . ISSN 00121797. 56:3 (2007) 836–848. doi: 10.2337/db06-1119.
- SUMMERS, L. K. M. *et al.* - Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. **Diabetologia**. . ISSN 0012186X. 45:3 (2002) 369–377. doi: 10.1007/s00125-001-0768-3.
- TAGUCHI, T. *et al.* - Involvement of bradykinin in acute exercise-induced increase of glucose uptake and GLUT-4 translocation in skeletal muscle: studies in normal and diabetic humans and rats. **Metabolism: clinical and experimental**. . ISSN 0026-0495. 49:7 (2000) 920–30.
- TANAKA, Takashi *et al.* - Nitric oxide stimulates glucose transport through insulin-independent GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. **European Journal of Endocrinology**. . ISSN 08044643. 149:1 (2003) 61–67. doi: 10.1530/eje.0.1490061.
- TAYLOR, Eric B. *et al.* - Discovery of TBC1D1 as an insulin-, AICAR-, and contraction-stimulated signaling nexus in mouse skeletal muscle. **The Journal of biological chemistry**. . ISSN 0021-9258. 283:15 (2008) 9787–96. doi: 10.1074/jbc.M708839200.

TEIXEIRA-LEMOS, Edite *et al.* - Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. **Cardiovascular diabetology**. . ISSN 1475-2840. 10:1 (2011) 12. doi: 10.1186/1475-2840-10-12.

THOMAS, Diana; ELLIOTT, Elizabeth J. - Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. Em THOMAS, DIANA (Ed.) - **Cochrane Database of Systematic Reviews** [Em linha]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2009 [Consult. 1 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006296.pub2>>.

TOBIAS, Deirdre K. *et al.* - Healthful dietary patterns and type 2 diabetes risk among women with a history of gestational diabetes. **Arch Intern Med. November**. 12:17220 (2012). doi: 10.1001/archinternmed.2012.3747.

VESSBY, B. *et al.* - Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. **Diabetologia**. . ISSN 0012-186X. 44:3 (2001) 312–9.

VILLEGAS, Raquel *et al.* - Prospective Study of Dietary Carbohydrates, Glycemic Index, Glycemic Load, and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in Middle-aged Chinese Women. **Archives of Internal Medicine**. . ISSN 0003-9926. 167:21 (2007) 2310. doi: 10.1001/archinte.167.21.2310.

WAKI, Hironori; TONTONOZ, Peter - Endocrine functions of adipose tissue. **Annual review of pathology**. . ISSN 1553-4006. 2:2007) 31–56. doi: 10.1146/annurev.pathol.2.010506.091859.