

## EFEITOS DO EXERCÍCIO RESISTIDO AGUDO DE ALTA INTENSIDADE SOBRE A GLICEMIA E SENSIBILIDADE À INSULINA EM RATOS COM RESISTÊNCIA À INSULINA

### EFFECTS OF RESISTANCE EXERCISE HIGH INTENSITY ACUTE ON BLOOD GLUCOSE AND INSULIN SENSITIVITY IN RATS WITH INSULIN RESISTANCE

João Eliakim dos Santos Araújo<sup>1</sup>, Rodrigo Miguel dos Santos<sup>1</sup>, Sandra Lauton Santos<sup>1</sup>, Roberto Jeronimo dos Santos Silva<sup>1</sup> e Anderson Carlos Marçal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundação Universidade Federal de Sergipe, São Cristovão-SE, Brasil.

#### RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do exercício resistido agudo sobre o metabolismo glicêmico em animais com resistência à insulina. Foram utilizados 30 ratos Wistar divididos em três grupos: Controle (CON), Dexametasona Sedentário (DS) e Dexametasona + Exercício (DE). O exercício resistido foi realizado no aparelho de agachamento composto por cinco séries, 10 repetições, com intensidade de 70% de 1RM. Concomitantemente, os grupos DS e DE receberam diariamente dexametasona intraperitoneal (4,0mg/kg). Foram aferidos o peso corporal, a glicemia e o teste de sensibilidade à insulina de todos os grupos. Única sessão de exercício resistido reduziu a glicemia e melhorou a sensibilidade à insulina, o grupo DT apresentou menor área sob a curva em relação ao grupo DS. O exercício resistido agudo de alta intensidade promoveu redução da glicemia e melhorou a sensibilidade da insulina em ratos com resistência a insulina induzidos com dexametasona.

**Palavras-chave:** Resistência à Insulina. Glicemia. Exercício físico. Exercício resistido.

#### ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the acute resistance exercise on glucose metabolism in animals with insulin resistance induced. 30 Wistar rats were divided into three groups: control (CON), Dexamethasone Sedentary (DS) and dexamethasone + exercise (DE). Resistance exercise was conducted in the squat machine consists of five sets, 10 repetitions with intensity of 70% of 1RM. Concurrently, the DS and the groups received daily intraperitoneal dexamethasone (4.0mg / kg). They were measured body weight, glycemia and insulin sensitivity test of all groups. Single resistance exercise session reduced blood glucose levels and improved insulin sensitivity, the DT group showed lower area under the curve relative to the DS group. The high intensity acute resistance exercise promoted reduction of blood glucose levels and improved insulin sensitivity in rats with insulin resistance induced with dexamethasone.

**Keywords:** Insulin Resistance. Glucose. Physical exercise. Resistance exercise.

#### Introdução

O diabetes do tipo 2 (DM2) corresponde a mais de 90% de todos os casos de diabetes no mundo, sendo considerada como uma das principais ameaças à saúde pública. Nos últimos anos, tem ocorrido um crescimento exacerbado da prevalência epidêmica desta patologia ao redor do planeta, alguns fatores têm contribuído para o desenvolvimento do DM2, como por exemplo, mudanças no ambiente, comportamento e estilo de vida<sup>1,2</sup>. Como consequência, estimam-se que ocorram 4 milhões de mortes por ano devido ao DM2 e às suas complicações, o que representa 9% da mortalidade mundial, influenciando de forma direta na redução da expectativa e qualidade de vida<sup>3</sup>. Diante deste quadro, tem é perceptível o aumento nos custos referentes ao tratamento da doença, cerca de 4 bilhões de dólares por ano são destinados para o tratamento do DM no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), sendo que a despesa ambulatorial ultrapassa dois mil dólares/paciente<sup>1</sup>.

Desse modo, no intuito de se prevenir o DM2, ações com enfoque na modificação do estilo de vida devem ser implementadas pelos serviços de saúde de âmbito nacional e internacional. Isso porque, na maioria das vezes os pacientes com DM2 não necessitam de

insulina exógena, sendo possível o controle da doença com fármacos, dieta e/ou exercício físico<sup>1,4-6</sup>. Dentre estas recomendações, mudança no comportamento alimentar que priorize o consumo de alimentos saudáveis e adoção de práticas regulares de exercício físico tem sido importantes ferramentas não farmacológicas que contribuem para a redução dos efeitos do DM2 sobre o organismo, por reduzirem a incidência da doença, caracterizando-se como medidas preventivas, sobretudo, em indivíduos de alto risco. Além disso, o exercício físico acaba sendo uma prática importante para o tratamento da hiperglicemia que está associado com a resistência à insulina<sup>4,7-9</sup>. Atualmente, existem vários estudos realizados em humanos e em modelos animais com o intuito de investigar o mecanismo pelo qual o exercício físico proporciona o aumento da captação de glicose<sup>4,10,11</sup>.

Tem sido demonstrado que o exercício físico de característica aeróbia aumenta a captação de glicose devido ao aumento da sensibilidade da insulina no receptor no tecido muscular. Essas alterações benéficas foram detectadas tanto no aumento da expressão protéica do receptor para insulina (IR) e de seus substratos (IRS-1, IRS-2) como também na atividade enzimática da proteína quinase B (também conhecida como Akt), proteína chave envolvida na translocação de vesículas para a membrana plasmática que culminam com a captação de glicose<sup>7,11,12</sup>. Esses resultados mostram que o exercício aeróbio pode promover efeitos terapêuticos importantes no controle da glicemia e na redução da resistência à insulina e DM2.

No entanto, com relação ao exercício resistido (ER) poucos estudos têm apresentado informações sobre o efeito agudo do exercício resistido de alta intensidade sobre as concentrações de glicose e melhora na sensibilidade à insulina do músculo esquelético<sup>13</sup>. Diante disso, diversas questões quanto à prática do ER ainda precisam ser esclarecidas, principalmente a influência das variáveis do treinamento (duração, intensidade e frequência), com o intuito de desenvolver estratégias que permitam que indivíduos com resistência à insulina e DM2 realizem o ER de uma forma segura, e principalmente contribua no controle glicêmico.

## **Métodos**

### *População e Amostra*

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar com três meses de vida e peso entre 300 e 350g provenientes do biotério Central da Universidade Federal de Sergipe. Foram transferidos ao biotério Setorial do Núcleo de Pesquisa em Sinalização Intracelular (NUPESIN/DMO/UFS). Os animais foram mantidos em gaiolas de polietileno (cinco animais por caixa), com água e alimentação "ad libitum", e em um ciclo de claro/escuro de 12 horas e temperatura na faixa de  $23 \pm 2^\circ\text{C}$  durante todo o experimento. O protocolo experimental dessa pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe e sobre o protocolo 07/2013, seguindo a Declaração de Helsinki e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (Cobea).

### *Categorização dos grupos de estudo*

Os ratos foram divididos em 3 grupos compostos: 1- Controle (CON) - composto por 10 animais saudáveis e sedentários que não executaram o exercício resistido; 2- Dexametasona Sedentário (DS) - composto por 10 animais tratados com dexametasona por sete dias consecutivos (4mg/kg de peso corporal - intraperitonealmente) e, 3- Dexametasona + Exercício (DE) - composto por 10 animais tratados com dexametasona por sete dias consecutivos (4mg/kg de peso corporal - intraperitonealmente) e que realizaram única sessão de exercício resistido (conforme protocolo mencionado logo abaixo).

### *Protocolo de exercício resistido*

No oitavo dia após o protocolo de indução de resistência à insulina, os animais do grupo DE realizaram única sessão de ER no aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki<sup>14</sup> com pequenas modificações<sup>15</sup>. Os animais passaram por 3 dias de adaptação por 5min/dia sem carga de trabalho, para minimizar o estresse causado pela exposição dos animais ao exercício<sup>16</sup>. O protocolo de exercício mediante estímulo elétrico consistiu de 5 séries de 10 repetições, com intervalos de repouso de 60s, e intensidade de 70% da carga estabelecida através do teste de uma repetição máxima (1RM) realizado após 48 horas do teste de 1RM<sup>17</sup>. Os animais do grupo CON e DS foram submetidos aos mesmos procedimentos do protocolo do treinamento que os animais do grupo DE, mas sem a realização do movimento de extensão e flexão das patas, visto que estes permaneciam suspensos na posição de repouso.

Os parâmetros de estimulação elétrica foram realizados conforme descrito por Baraúna et al (2005). Os animais foram estimulados a executar as séries através da aplicação de estímulos elétricos (20 V, 0.3” de duração e 3” de intervalo) utilizando eletrodos auto-adesivos da marca (ValuTrode, Modelo CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, EUA), colocados na cauda e conectados a um eletroestimulador (BIOSET, Physiotonus four, Modelo 3050, Rio Claro, São Paulo). Foram utilizados estes parâmetros haja vista que não induz alterações na concentração de catecolaminas plasmáticas nem modificações na morfoarquitetura da medula adrenal<sup>18</sup>.

### *Protocolo experimental de resistência à insulina*

A dexametasona é um glicocorticoide sintético, o uso crônico desta substância pode provocar vários efeitos tais como alterações no metabolismo de carboidrato, de lipídios, proteínas e também induzir um quadro de intolerância a glicose<sup>19,20</sup>. Diante disso, o tratamento com glicocorticóides, pode resultar na resistência à insulina seguida por hiperinsulinemia e hiperglicemia<sup>21</sup>.

No presente estudo, os animais dos grupos DS e DE foram tratados com dexametasona (Dex 4 mg/kg/dia i.p.) (Decadron®, Prodome, Brasil), durante 7 dias consecutivos e sempre no mesmo horário. Essa dose segundo alguns pesquisadores é capaz de promover resistência à insulina em 7 dias<sup>13</sup>.

### *Monitoramento da massa corporal*

A massa corporal dos animais de todos os grupos foi acompanhado diariamente, onde foi utilizado uma balança de precisão da marca (Bioprecisa, Modelo Bs 3000A), sendo que, a primeira determinação do peso corporal dos grupos DS e DE foi realizada minutos antes da administração da primeira dose de dexametasona. O mesmo foi adotado com os animais do grupo CON.

### *Glicemia*

Após sete dias de indução da resistência à insulina foi aferida a glicemia de jejum de 12 horas sem a realização do exercício resistido. Em outro grupo de animais, além da glicemia na condição inicial (antes) e imediatamente após a realização de uma única sessão de treinamento resistido. O sangue foi obtido por punção caudal em ambas as situações, utilizando o glicosímetro para se determinar a glicemia plasmática (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo/SP, Brasil).

### *Avaliação da sensibilidade à insulina*

No oitavo dia, após a indução da resistência à insulina, foi realizado o teste de sensibilidade à insulina. Os animais permaneceram sob restrição alimentar de 6 horas, foram submetidos à punção caudal dos animais pertencentes ao grupo CON, DS e DE. Considerada a primeira coleta de sangue que representa o tempo zero, utilizando fitas reagentes e glicosímetro (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo/SP, Brasil), de acordo com as especificações do fabricante. Após isso, os animais receberam 0,75UI/kg de insulina humana regular (Humulin R – 100U/ml, Celiofarm) intraperitoneal, e as amostras de sangue foram coletadas através da extremidade da cauda dos animais nos tempos 30, 60 e 120 minutos para determinação da glicose.

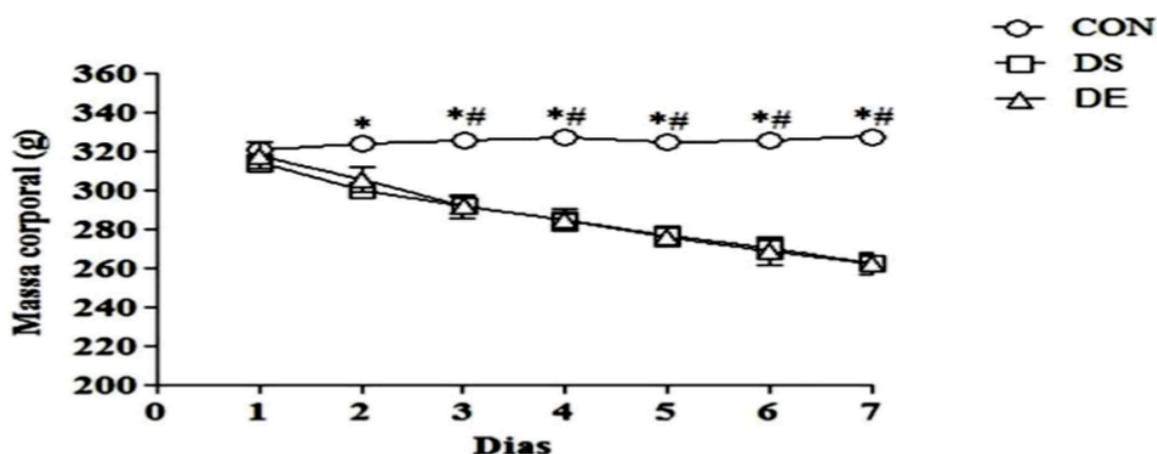
### Análises dos Dados

A avaliação estatística foi realizada pelo teste “t” de Student pareado para analisar a glicemia antes e após a execução do exercício e da eletroestimulação. Além disso, foi utilizado o teste ANOVA de uma via (One way) para a glicemia de jejum e a área sob a curva. Já para a massa corporal e teste de sensibilidade à insulina foi utilizado o teste de duas vias (Two way), para ambos os testes foi realizado um pós-teste de Bonferroni. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Para todos estes procedimentos foi utilizado o programa estatísticos GraphPad Prism versão 5.00 (GraphPad software, San Diego, CA, E.U.A.).

## Resultados

### Massa corporal

A massa corporal dos animais no início do estudo foi similar em todos os grupos. No entanto, o peso corporal no segundo dia de tratamento foi reduzido significativamente nos grupos tratados com dexametasona quando comparado com o grupo controle, essa redução no peso permaneceu até o último dia de tratamento (Figura 1). Não detectamos diferenças significativas do peso entre os grupos DS e DE.



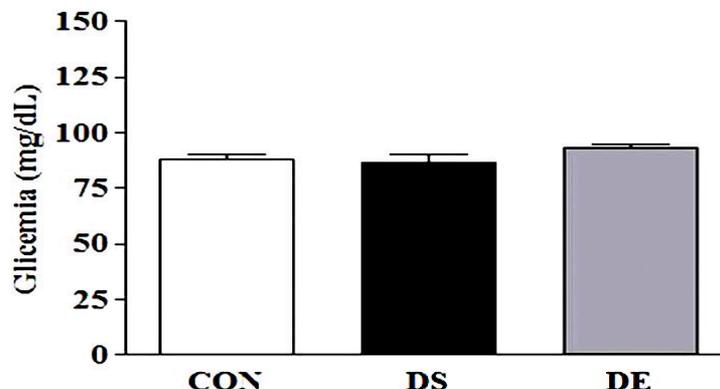
**Figura 1.** Efeito da indução da resistência à insulina induzido com dexametasona na massa corporal. Grupo controle (CON), grupo sedentário tratado com dexametasona (DS); grupo que realizou exercício e tratado com dexametasona (DE).

\* $p < 0,05$  representa a comparação das médias entre os grupos CON vs DS. # $p < 0,05$  representa a comparação das médias de valores entre os grupos DE vs DS. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pelo teste de duas vias ANOVA de seguimento do pós-teste de Bonferroni (inter-grupo).

Fonte: Os autores.

### Glicemia

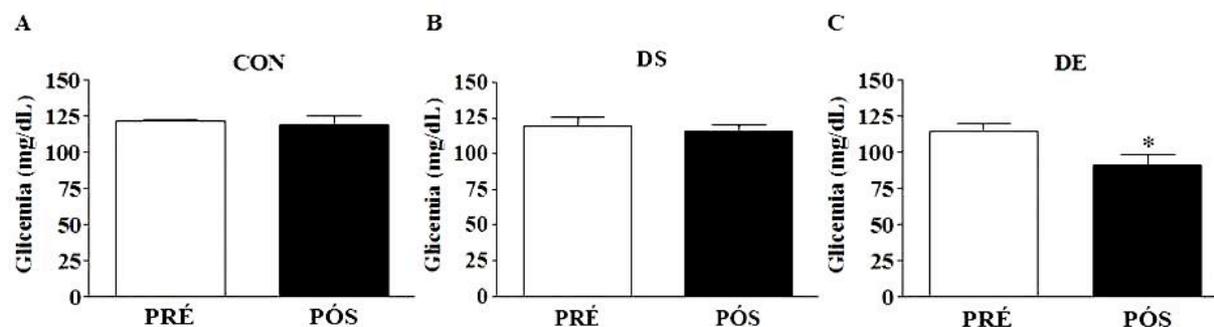
A glicemia de jejum de 12 horas, após os sete dias de tratamento estão ilustradas na Figura 2. Ao final do estudo, os grupos CON ( $88 \pm 2.33$ ), DS ( $86.4 \pm 3.86$ ) e DE ( $93.2 \pm 1.62$ ) não apresentaram diferença significativa após sete dias de tratamento na glicemia de jejum.



**Figura 2.** Efeito da indução da resistência à insulina sobre a glicemia de jejum de ratos pertencentes ao grupo controle (CON), grupo sedentário tratado com dexametasona (DS); grupo que realizou exercício e tratado com dexametasona (DE).

\* Na análise estatística, foi utilizado o teste de uma via ANOVA seguido do pós-teste de Bonferroni (inter-grupo) ( $p < 0,05$ ).  
Fonte: Os autores.

Além disso, a glicemia não foi alterada no grupo CON e DS após a eletroestimulação (Figura 3A e 3B). Entretanto, após uma única sessão de exercício resistido os animais do grupo DE tiveram uma redução de 23% na glicemia (Figura 3C). Estes resultados confirmam que os efeitos agudos observados no presente estudo são diretamente relacionados ao exercício resistido.



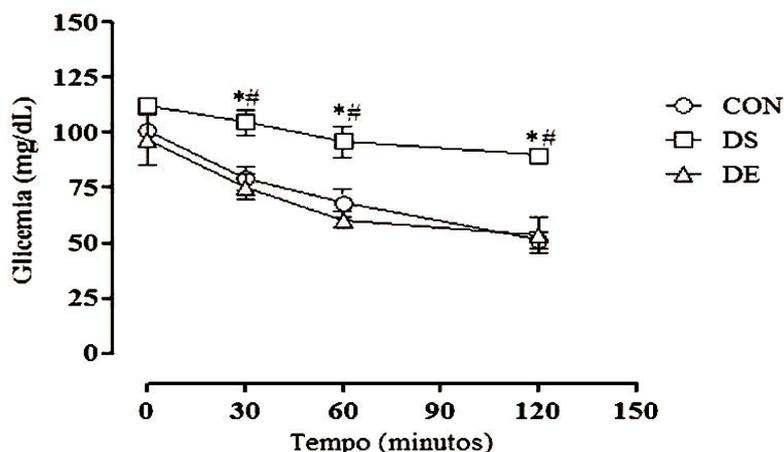
**Figura 3.** Efeito da indução da resistência à insulina sobre a glicemia antes (PRÉ) e após (PÓS) a única sessão de exercício resistido ao final do experimento. Grupo controle (CON), grupo sedentário tratado com dexametasona (DS); grupo que realizou exercício e tratado com dexametasona (DE). A figura 3A representa o grupo CON, a figura 3B representa o grupo DS e a figura 3C representa o grupo DE.

\*As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pelo teste *t* de Student não pareado (\*  $p < 0,05$ ).  
Fonte: Os autores.

### Teste de sensibilidade à insulina

O tratamento com dexametasona alterou a sensibilidade à insulina. Verificou-se no grupo DS atenuação da queda da glicemia plasmática no tempo 30, 60 e 120 (\*  $p < 0,05$ ) quando comparado ao grupo CON, o que representa uma menor sensibilidade à insulina. Já, o grupo DE que também foi tratado com DEX apresentou uma resposta glicêmica semelhante à

do grupo CON nos tempos 30, 60 e 120, o que representa uma melhora da sensibilidade à insulina após sessão única de exercício resistido (#  $p < 0,05$ ; Figura 4).

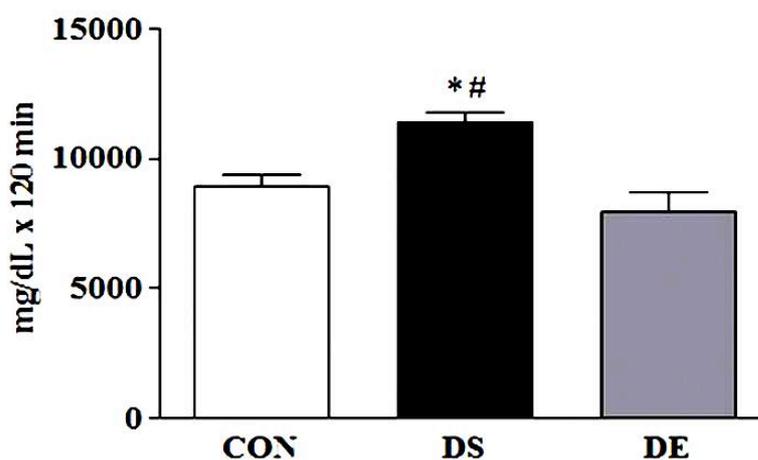


**Figura 4.** Gráfico de decaimento da glicemia plasmática durante o teste de sensibilidade à insulina. Grupo controle (CON), sedentário tratado com dexametasona (DS) e grupo que realizou exercício e tratado com dexametasona (DE).

\* Os valores foram expressos pelas médias ( $\pm$  Erro padrão). Foi utilizado o teste de duas vias ANOVA seguido do pós-teste de Bonferroni. \* $p < 0,05$  representa a comparação das médias entre os grupos CON vs DS. # $p < 0,05$  representa a comparação das médias de valores entre os grupos DE vs DS.

Fonte: Os autores.

Além disso, a área sob a curva da glicemia no teste de sensibilidade à insulina (Figura 5) mostrou-se superior 22% no grupo DS quando comparado ao grupo CON (\*  $p < 0,05$ ). Além disso, quando comparamos os resultados do grupo DS com o os obtidos com o grupo DE (que realizaram única sessão de exercício resistido) houve uma redução de 31% (#  $p < 0,05$ ).



**Figura 5.** Área sob a curva da glicemia obtida após o teste sensibilidade à insulina. Grupo controle (CON), sedentário tratado com dexametasona (DS) e grupo que realizou exercício e tratado com dexametasona (DE).

\* $p < 0,05$  representa a comparação das médias entre os grupos CON vs DS. # $p < 0,05$  representa a comparação das médias de valores entre os grupos DE vs DS. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pelo pela ANOVA de uma- via seguido do pós-teste de Bonferroni.

Fonte: Os autores.

## Discussão

No presente estudo, o protocolo de resistência à insulina induzido por Dexametasona (DEX) em ratos resultou em redução do peso corporal e diminuição da sensibilidade à insulina sem promover alterações na glicemia plasmática após restrição alimentar por um período de 6 horas após a eletroestimulação. Entretanto, as animais com resistência à insulina que realizaram única sessão de exercício resistido agudo de alta intensidade (DE) apresentaram redução na concentração de glicemia plasmática e melhora da sensibilidade à insulina quando comparado ao grupo DS. A principal colaboração do presente estudo foi evidenciar que as alterações metabólicas decorrentes da resistência à insulina induzida após o uso de dexametasona podem ser atenuadas e/ou prevenidas após a execução de sessão única de exercício físico resistido de alta intensidade.

Estudos têm demonstrado que o modelo experimental de resistência à insulina induzido por dexametasona promove uma redução do peso corporal<sup>13,19,21,22</sup>. No presente estudo, os animais DS tiveram uma acentuada perda de peso corporal em relação ao grupo controle (Figura 1) corroborando com os estudos anteriores. Essa redução no peso corporal em ratos com resistência à insulina induzidos com dexametasona pode ser parcialmente explicada pela redução da ingestão de alimentos<sup>23</sup>. Estes efeitos também se devem em parte a inibição da síntese proteica associada ao aumento da proteólise, o que contribuem para a redução da massa muscular conforme evidenciado por outros autores<sup>13</sup>. Além de alterar o metabolismo de proteínas e lipídios, tem sido observado que a resistência à insulina induzida por dexametasona também pode modificar o metabolismo glicêmico, contribuindo para o aumento da concentração de glicose plasmática<sup>24</sup>. Essa hiperglicemia é ocasionada possivelmente, devido ao aumento da gliconeogênese hepática associada a uma resistência periférica à insulina<sup>24</sup>.

Em situações em que há um desequilíbrio da homeostase metabólica como na obesidade e/ou diabetes tipo 2, o qual geralmente apresentam resistência à insulina, como consequência, contribuem para o desenvolvimento de hiperinsulinemia e hiperglicemia<sup>21,25-27</sup>, essas alterações estão associadas a um comprometimento da via de sinalização da insulina nos tecidos alvos, que entre seus efeitos se pode detectar diminuições da sensibilidade à insulina e da translocação dos transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana, resultando na redução da captação de glicose<sup>25-27</sup>. No entanto, o exercício físico atua como uma alternativa não farmacológica importante no controle da glicemia nessas situações citadas anteriormente<sup>12,28</sup>. No presente estudo os animais com resistência a insulina após o tratamento com dexametasona apresentaram redução da glicemia imediatamente após a única sessão de exercício resistido de alta intensidade e melhora da sensibilidade à insulina, sendo importante na diminuição da concentração de glicose plasmática e manutenção da homeostase glicêmica, podendo ser visto na área sob a curva do teste de tolerância à insulina.

Um dos principais mecanismos responsáveis pelo aumento da captação de glicose após o exercício físico, possivelmente, se deve ao aumento da sensibilidade do receptor para insulina (IR). Diversos estudos têm demonstrado que o exercício aeróbio de corrida e natação<sup>8,9,29-32</sup> são capazes de modular a expressão e/ou atividade do receptor de insulina (IR), o que promove ajustes benéficos sobre a sensibilidade à insulina. Além disso, a modulação do IR auxilia na melhora da expressão e ativação de proteínas intracelulares importantes, contribuindo para que a transdução do sinal intracelular no músculo esquelético aconteça de forma adequada, permitindo a captação de glicose pelas células musculares<sup>8,9,31,33-38</sup>.

Estudos demonstram que o exercício aeróbio é capaz de elevar a expressão e o grau de fosforilação/atividade de proteínas a jusantes ao receptor de insulina, nominadas como substrato de receptor de insulina isoforma 1 e 2 (IRS-1, IRS-2)<sup>8,9,29,30,35,38,39</sup>, da PI3K e da

Akt, estas proteínas estão envolvidas na translocação de transportadores de glicose, contribuindo para captação de glicose no músculo esquelético<sup>8,9,12,29,34,35,39-41</sup>. Além disso, Krisan et al<sup>37</sup> em seu estudo utilizando o exercício resistido com 75% de 1RM (teste de repetição máxima) de forma crônica, também demonstraram alterações da PI3K e da Akt. Essas evidências sugerem que os ajustes benéficos decorrente tanto do exercício de característica aeróbia quanto do exercício resistido sobre a via da insulina podem, possivelmente, contribuir para a redução da concentração plasmática de glicose na condição basal e também no controle da glicemia de pessoas com resistência à insulina e diabetes do tipo 2.

Diante disso, o efeito benéfico do protocolo de exercício resistido sobre a sensibilidade à insulina utilizado no nosso estudo se deve em parte, ao possível aumento da expressão e atividades de moléculas intracelulares importantes na via de sinalização da insulina como IRS/PI3K/Akt citado anteriormente e também no aumento de transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana plasmática, uma vez que, estudos que investigaram os efeitos do exercício resistido em ratos e camundongos utilizando o aparelho de agachamento e isometria respectivamente, evidenciaram aumento da expressão do GLUT4 em fibras musculares esqueléticas<sup>13,37,42</sup>. De forma similar, o exercício resistido realizados em humanos também apresentou aumento no conteúdo de GLUT4, contribuindo para a redução da hiperglicemia<sup>42-44</sup>.

Os resultados gerados no presente estudo indicam que o logo após única sessão de exercício resistido de alta intensidade também pode ser uma forma de tratamento para o quadro de resistência à insulina e/ou diabetes tipo 2, visto que, o mesmo aumentou a sensibilidade à insulina, o que deve ter contribuído para a redução da glicose plasmática após o término da sessão. Diante disso, os resultados sugerem que o ER pode ser de extrema relevância clínica tanto para a prevenção quanto para o controle do diabetes. Além disso, dados ainda não publicados de nosso grupo de pesquisa, evidenciaram que ratos tratados com dexametasona e submetidos ao exercício resistido por 30 dias apresentaram ajustes benéficos na sensibilidade a insulina.

## Conclusão

No presente estudo, única sessão de exercício resistido de alta intensidade foi capaz de reduzir a glicemia e melhorar a sensibilidade à insulina. Estas evidências sugerem que o exercício resistido de alta intensidade pode ser uma ferramenta não farmacológica promissora na prevenção e controle da glicemia em pessoas com resistência à insulina e diabetes tipo 2.

## Referências

1. Milech A, Angelucci AP, Golbert A, Carrilho AJF, Ramalho AC, Aguiar ACB, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782-787.
3. Nakagaki MS, Portero McLellan KC. Diabetes tipo 2 e estilo de vida: Papel do exercício na atenção primária e secundária. *Saúde em Rev* 2013;13(33):67-75.
4. Camporez JPG, Almeida FN, Marçal AC. Efeitos do exercício físico sobre a via de sinalização da insulina. *Rev Mackenzie Educ Fís Esporte* 2013;12(2):172-186
5. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes

- Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010;33(12):2692-2696.
6. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Singh MAF, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: A position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport* 2012;15(1):25-31.
  7. Zierath JR. Invited review: Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2002;93(2):773-81.
  8. Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, Souza CT, Picardi PK, Faria MC, et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. *J Physiol* 2006;15(3):997-1007.
  9. Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT, da Silva ASR, Moraes JC, et al. Acute exercise reverses aged-induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle. *Mech Ageing Dev* 2010;131(5):323-329.
  10. Maarbjerg SJ, Sylow L, Richter EA. Current understanding of increased insulin sensitivity after exercise - emerging candidates. *Acta Physiol* 2011;202(3):323-335.
  11. Ropelle ER, Pauli JR, Carvalheira JBC. Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica. *Motriz J Phys Educ* 2007;7;11(1):49-55.
  12. Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap S, et al. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004;53(9):1233-42.
  13. Nicastro H, Zanchi NE, Luz CR, de Moraes WMAM, Ramona P, Siqueira Filho MA, et al. Effects of leucine supplementation and resistance exercise on dexamethasone-induced muscle atrophy and insulin resistance in rats. *Nutrition* 2012;28(4):465-471.
  14. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24(8):881-886.
  15. Santos J, Dantas R, Lima C, Araújo S, Almeida E, Marçal A, et al. Protective effect of a hydroethanolic extract from *Bowdichia virgilioides* on muscular damage and oxidative stress caused by strenuous resistance training in rats. *J Int Soc Sports Nutr* 2014;11(1):58.
  16. Costa LFBPR. Exercise as a Time-conditioning Effector in Chronic Disease: a Complementary Treatment Strategy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004;1(1):63-70.
  17. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(3):687-708.
  18. Barauna VG, Batista ML, Junior MLB, Costa Rosa LFBP, Casarini DE, Krieger JE, et al. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32(4):249-54.
  19. Barel M, Perez OAB, Giozzet VA, Rafacho A, Bosqueiro JR, do Amaral SL. Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. *Eur J Appl Physiol* 2010;108(5):999-1007.
  20. Dionísio TJ, Louzada JCA, Viscelli BA, Dionísio EJ, Martuscelli AM, Barel M, et al. Aerobic training prevents dexamethasone-induced peripheral insulin resistance. *Horm Metab Res* 2014;46(7):484-489.
  21. Coderre L, Vallega GA, Pilch PF, Chipkin SR. Regulation of glycogen concentration and glycogen synthase activity in skeletal muscle of insulin-resistant rats. *Arch Biochem Biophys* 2007;464(1):144-150.

22. Pinheiro CH da J, Filho S, De WM, Neto O, De J, Marinho M de JF, et al. Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(4):400–408.
23. Santos CL, Rafacho A, Bosqueiro JR. Efeitos da administração de dexametasona in vivo sobre glicemia, insulinemia e substratos circulantes são dependentes do tempo de tratamento. *Biosci J* 2007;23(3):101-110.
24. Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia* 2005;48(10):2119–2130.
25. Freitas MC, Ceschini FL, Ramallo BT. Resistência à insulina associado à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *R Bras Ciên e Mov* 2014;22(3):139–147.
26. Fröjdö S, Vidal H, Pirola L. Alterations of insulin signaling in type 2 diabetes: A review of the current evidence from humans. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(2):83–92.
27. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2010;15(3):68–75.
28. Van Der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu Z, Toffolo G, Manesso E, Sauer PJJ, et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(11):1973–1980.
29. Arias EB, Gosselin LE, Cartee GD. Exercise training eliminates age-related differences in skeletal muscle insulin receptor and IRS-1 abundance in rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(10):B449–B455.
30. Kim Y, Inoue T, Nakajima R, Nakae K, Tamura T, Tokuyama K, et al. Effects of endurance training on gene expression of insulin signal transduction pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;210(3):766–773.
31. Hevener AL, Reichart D, Olefsky J. Exercise and thiazolidinedione therapy normalize insulin action in the obese Zucker fatty rat. *Diabetes* 2000;49(12):2154-2159.
32. Matos A, Ropelle ER, Pauli JR, Frederico MJS, De Pinho RA, Velloso LA, et al. Acute exercise reverses TRB3 expression in the skeletal muscle and ameliorates whole body insulin sensitivity in diabetic mice: Acute exercise reduces TRB3 expression. *Acta Physiol* 2010;198(1):61–69.
33. Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, Song XM, Galuska D, Krook A, et al. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(1):38–43.
34. Howlett KF, Sakamoto K, Yu H, Goodyear LJ, Hargreaves M. Insulin-stimulated insulin receptor substrate-2-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity is enhanced in human skeletal muscle after exercise. *Metabolism* 2006;55(8):1046-1052.
35. Flores MBS, Fernandes MFA, Ropelle ER, Faria MC, Ueno M, Velloso LA, et al. Exercise Improves Insulin and Leptin Sensitivity in Hypothalamus of Wistar Rats. *Diabetes* 2006;55(9):2554-2561.
36. Kump DS, Booth FW. Alterations in insulin receptor signalling in the rat epitrochlearis muscle upon cessation of voluntary exercise. *J Physiol* 2005;562(3):829-838.
37. Krisan AD, Collins DE, Crain AM, Kwong CC, Singh MK, Bernard JR, et al. Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md* 2004;96(5):1691-1700.
38. Luciano E, Carneiro EM, Carvalho CR, Carvalheira JB, Peres SB, Reis MA, et al. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. *Eur J Endocrinol* 2002;147(1):149-157.

39. Saengsirisuwan V. Interactions of exercise training and -lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats. *AJP Endocrinol Metab* 2004;287(3):E529-E536.
40. Kirwan JP, del Aguila LF, Hernandez JM, Williamson DL, O’Gorman DJ, Lewis R, et al. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md* 2000;88(2):797-803.
41. Howlett KF, Sakamoto K, Hirshman MF, Aschenbach WG, Dow M, White MF, et al. Insulin signaling after exercise in insulin receptor substrate-2-deficient mice. *Diabetes* 2002;51(2):479-483.
42. Krüger K, Gessner DK, Seimetz M, Banisch J, Ringseis R, Eder K, et al. Functional and Muscular Adaptations in an Experimental Model for Isometric Strength Training in Mice. *PLoS ONE* 2013;8(11):e79069.
43. Strasser B, Pesta D. Resistance training for diabetes prevention and therapy: experimental findings and molecular mechanisms. *BioMed Res Int* 2013;1(2013):1-8.
44. Yaspelkis BB. Resistance training improves insulin signaling and action in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 2006;34(1):42-6.

Recebido em 01/04/15.

Revisado em 21/06/15.

Aceito em 20/07/15.

---

**Endereço para correspondência:** João Eliakim dos Santos Araujo. Av. Marechal Rondon s/n Jardim Rosa Elze, Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos, São Cristóvão-SE, CEP: 49100-000. E-mail: [araujo\\_jes@yahoo.com.br](mailto:araujo_jes@yahoo.com.br)