

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos do exercício físico na resistência à insulina em indivíduos obesos

Effects of physical exercise on insulin resistance to obese individuals

Robson Rezende,¹ Camila Santos,¹ Camila Dubow,¹ Sheila Cristina Vargas,¹ Hildegard Hedwig Pohl,¹ Dulciane Nunes Paiva¹¹Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: 29/07/2016 / Aceito em: 15/09/2016 / Publicado em: 30/09/2016

RobsonRezende6@hotmail.com

RESUMO

A obesidade apresenta consequências negativas na resistência à insulina, sendo necessário compreender os mecanismos que estão associados aos benefícios oferecidos pelo exercício físico, como forma, tanto de prevenção, como de tratamento de doenças e transtornos metabólicos. **Objetivo:** descrever os efeitos do exercício físico na resistência à insulina em indivíduos obesos. **Método:** realizou-se uma revisão da literatura, tendo como fontes artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, disponíveis na base de dados PubMed, Lilacs e Scielo. As palavras chaves utilizadas foram: insulin resistance, obesity, exercise training, publicados entre 2009 a 2015, em periódicos nos idiomas português, inglês e espanhol. **Resultados e considerações finais:** identificou-se que a resistência à insulina em indivíduos obesos está diretamente relacionada ao exercício físico. As informações obtidas por meio desta revisão confirmam a melhora da composição corporal, bem como da resistência à insulina e a promoção de potencialidades fisiológicas quando associadas com a prática de exercícios físicos em indivíduos obesos, pois envolvem transformações positivas relativas à promoção da saúde e ao condicionamento físico.

Palavras-chave: Resistência à Insulina; Obesidade; Exercício físico.

ABSTRACT

*Obesity has a negative impact on insulin resistance, it is necessary to understand the mechanisms that are associated with the benefits offered by exercise as a means of both prevention and treatment of diseases and metabolic disorders. **Objective:** to describe the effects of exercise on insulin resistance in obese individuals.*

Method: the authors conducted a literature review, with the source articles published in national and international journals available in the PubMed database, Lilacs and Scielo. The key words used were: insulin resistance, obesity, exercise training, published between 2009-2015 in periodicals in Portuguese, English and Spanish. **Results and Closing Remarks:** it was found that insulin resistance in obese individuals is directly related to exercise. The information obtained through this review confirm the improvement body composition, as well as the insulin resistance and promoting physiological capabilities when combined with physical exercise in obese individuals as they involve positive changes related to health promotion and fitness.

Keywords: Insulin Resistance; Obesity; Physical exercise.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma das patologias mais discutidas atualmente pelo fato de ser considerada uma pandemia, em função de sua associação direta entre o aumento de tecido adiposo, inflamação sistêmica e surgimento de doenças cardiovasculares e metabólicas. Assim, torna-se um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina, principal característica da Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).^{1,2}

Estima-se que, atualmente, 366 milhões de pessoas, no mundo, são portadoras de diabetes tipo 2, sendo que cerca de 55% dos casos desta patologia, estão atribuídos à obesidade.³ A Diabetes Mellitus (DM) é um problema de saúde mundial e considerada a quinta patologia de maior índice de morte no mundo, atingindo a DM2, 95% dos casos de DM, sendo sua principal característica a resistência à insulina. A maior parte dos portadores de DM2 são obesos ou apresen-

tam sobrepeso. No Brasil, da população que apresenta este diagnóstico, 75% se encontra com alterações do seu peso ideal, destes 42,1% apresentam sobrepeso e 32,9% obesidade.^{4,5}

Pesquisas que enfocam mecanismos moleculares implicados no surgimento de resistência à insulina associados à obesidade estão sendo intensamente realizadas.^{2,6} Decorrem destes estudos relatos de evidências científicas que apontam o excesso de tecido adiposo, juntamente com o consumo elevado de gorduras, como potenciais sintetizadores e ativadores de proteínas com ações inflamatórias que afetam a via intracelular da insulina, gerando prejuízos na translocação do GLUT4 para a membrana plasmática.^{2,5,6}

Atualmente, o tecido adiposo não é tido apenas como um armazenador de energia, mas um órgão endócrino com funcionalidade de sintetizar e liberar proteínas biologicamente ativas, conhecidas como adipocinas, que possuem propriedades pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, utilizado por pesquisadores para esclarecer esta relação entre obesidade e resistência à insulina.⁷

Assim sendo, o acúmulo de tecido adiposo acarreta em uma inflamação crônica de baixo grau, levando o alistamento de macrófagos aos adipócitos em retorno à quimiotaxia, liberando assim, as adipocinas pró-inflamatórias, que atuam na indução de alterações intracelulares afetando diretamente na fosforilação dos substratos do receptor da insulina-1 (IRS-1).⁸

Perante as consequências negativas que a obesidade e o excesso de lipídeos na dieta apresentam uma sensibilidade à insulina, pesquisadores de diversos países buscam compreender qual mecanismo está associado aos benefícios oferecidos pelo exercício físico, como forma, tanto de prevenção como tratamento de doenças e transtornos metabólicos.⁹

Desta forma, a prática regular de exercícios físicos e educação alimentar na mudança do estilo de vida de indivíduos com níveis alterados de glicemia contribuem para a redução de 58% da incidência de DM2. Consequentemente, o entendimento dos efeitos moleculares nos quais o exercício físico está relacionado mediante processos inflamatórios, provocados pela obesidade e excesso do consumo de gorduras torna a sua prescrição imprescindível.¹⁰

Frente ao exposto, o objetivo deste estudo de revisão foi descrever os efeitos do exercício físico, na resistência à insulina em indivíduos obesos.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão da literatura, orientada pelo seguinte questionamento: "Quais são os efeitos do exercício físico na resistência à insulina em indivíduos obesos?", tendo como fontes artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, disponíveis na base de dados PubMed, Lilacs e Scielo. Para a busca nas bases de dados, os termos foram localizados na lista de Descritores em Ciências da Saúde, disponível no portal da Biblioteca Virtual em Saúde. As palavras chaves utilizadas foram: *Insulin resistance*, *obesity*, *exercise training*, existindo a necessidade de estarem no corpo do resumo. Foram pesquisados artigos publicados de 2009 a 2015, veiculados em periódicos nos idiomas

português, inglês e espanhol.

Posteriormente à realização da busca nas bases de dados, iniciou-se a leitura dos resumos dos artigos para a seleção dos textos que respondiam aos critérios de acordo com as áreas temáticas abordadas. Foram retirados artigos duplicados, bem como os que não correspondiam com o tema proposto e os que não constavam na íntegra das bases de dados. Foram localizados 240 artigos nas bases de dados mencionadas anteriormente, sendo 89 deles duplicados, 42 não se encontravam na íntegra e 78 condiziam com os descritores propostos. Destes, 31 consentiam com o tema proposto no presente estudo. Após a leitura completa dos artigos selecionados, os dados obtidos foram estruturados e expostos, através de categorias temáticas: obesidade, resistência à insulina e exercício físico/e resistência à insulina.

Obesidade

A obesidade é um distúrbio metabólico que se caracteriza por um estado inflamatório crônico e acúmulo excessivo de gordura corporal, constituindo-se em um risco para a saúde e para o desenvolvimento de outras patologias, como Diabetes *Mellitus* tipo 2, hipercolesterolemia, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, síndrome de apneia obstrutiva do sono, comprometimentos osteomioarticulares e diversos tipos de cânceres.^{11,12}

A obesidade está fortemente associada com aumentos nos níveis circulantes do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), enquanto a perda de peso e atividade física reduz os níveis sistêmicos desta citocina; já, níveis elevados de TNF- α induzem à resistência à insulina, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL e altos níveis de LDL na circulação; estando também associada com a hipertensão arterial, pela ativação do sistema renina-angiotensina e forte correlação com a síndrome metabólica.¹³

A obesidade central pode favorecer um aumento da liberação de ácidos graxos livres, frutos da lipólise, devido à sua elevada sensibilidade, através da ação das catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina), as quais inibem substancialmente a captura da glicose, podendo ocasionar hiperglicemia e posteriormente hiperinsulinemia.⁵ A resistência à insulina, caracterizada como uma disfunção metabólica, diminui a capacidade do músculo esquelético e outros tecidos de captar glicose para as células, levando a um estado de hiperglicemia.¹⁴

Resistência à insulina e inflamação

A resistência à insulina pode ser definida como uma resposta que diminui às ações biológicas da insulina, uma anormalidade que ocorre principalmente em razão de ação inadequada da insulina nos tecidos periféricos, como tecido adiposo, muscular e hepático.¹⁵ A insulina, principal hormônio anabólico do nosso organismo, é produzida pelas células beta das ilhotas pancreáticas, controlando o metabolismo da glicose.¹⁶

O aumento no processo inflamatório está associado a aumentos concomitantes nos níveis de insulina, leptina e glicose, reforçando a relação do processo infla-

matório crônico de baixa intensidade com a resistência insulínica. A redução de peso e, especificamente, a redução da gordura visceral, pode aumentar os níveis de adipocinas anti-inflamatórias, como adiponectina e interleucina 10 (IL-10), e reduzir os níveis de adipocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , resistina e interleucina 6 (IL-6).¹⁷

O TNF α , adipocina secretada pelo tecido adiposo, está entre os fatores moleculares associados ao desenvolvimento de resistência à insulina relacionado à obesidade, sendo que indivíduos obesos e diabéticos tipo 2 apresentam maior expressão desta adipocina.¹⁸ Estudo realizado com humanos obesos e com resistência à insulina mostraram que tratamentos farmacológicos que inibem TNF α , diminuem a inflamação sistêmica, melhorando a sensibilidade à insulina.^{19,20} Estudos realizados com animais mostram que a supressão de c-jun N-terminal kinase (JNK) e I κ B Kinase (IKK) por *knockout* e substâncias farmacológicas resultam em um menor aumento do tecido adiposo, menor infiltração de macrófagos, secreção de adipocinas pró-inflamatórias, diminuição na fosforilação de IRS-1 em resíduos de serina e, como consequência, melhor sensibilidade à insulina.^{21,22}

Os processos inflamatórios crônicos podem interferir na saúde do organismo, visto que marcadores pró-inflamatórios têm sido considerados os principais fatores de risco para o desenvolvimento de patologias crônicas como o DM2. No entanto, é preciso compreender a fisiopatologia da resistência insulínica e do DM2, de modo a criar formas alternativas no que diz respeito ao tratamento e prevenção, a fim de reduzir o impacto desfavorável sobre a morbimortalidade e incentivar alterações no estilo de vida, como a adesão à prática de exercícios físicos.²³

Exercício físico e resistência à insulina

O exercício físico é uma ferramenta importante na prevenção e combate ao DM2.²⁴ A prática de exercícios físicos regulares atua em diferentes mecanismos intracelulares, podendo contribuir para a prevenção de patologias crônicas causadas por um processo inflamatório crônico.²⁵ De modo geral, os principais efeitos fisiológicos e metabólicos proporcionados pelo exercício físico são: aumento da massa muscular esquelética, ganho de força e propriocepção, diminuição dos estoques de gordura, aumento do gasto calórico, aumento da taxa metabólica de repouso, aumento da tolerância ao uso da glicose como substrato energético, melhoria da sensibilidade insulínica, diminuição do estado inflamatório, entre outros.²⁶ O exercício físico regular pode proteger contra doenças associadas à inflamação crônica de baixa intensidade. Esse efeito pode ser atribuído à resposta anti-inflamatória induzida pelo efeito repetido de uma sessão aguda de exercício, que é parcialmente mediada pela IL-6 derivada do músculo esquelético, sendo que essa citocina tem características ambíguas, podendo ser pró ou anti-inflamatória.¹⁷

A captação de glicose é estimulada pelo exercício físico, aumentando a expressão e fosforilação de proteínas chaves na via energética.^{27,28} O exercício físico aumenta a sensibilidade à insulina independen-

temente da redução da massa corporal e de mudanças na composição corporal. O principal efeito do exercício está relacionado ao aumento da expressão de proteínas intracelulares da via de sinalização da insulina, em particular dos transportadores de glicose no músculo esquelético.^{29,30}

Neste sentido, os benefícios que o exercício físico promove na saúde das pessoas são comprovados, inclusive por atuarem na qualidade da aptidão cardiorrespiratória, da composição corporal, além do bem-estar psicossocial. Trata-se de uma intervenção competente na prevenção e no tratamento da obesidade e patologias associadas, pois permite o desenvolvimento de qualidades físicas que modificam positivamente a atividade metabólica e a composição corporal, atenuando as comorbidades associadas com a obesidade.³¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As informações obtidas por meio desta revisão confirmam a melhoria da composição corporal, bem como da resistência à insulina e a promoção de potencialidades fisiológicas quando associadas com a prática de exercícios físicos em indivíduos obesos, pois envolvem transformações positivas no que tange à promoção da saúde e ao condicionamento físico.²⁹

Observou-se, ainda, que a prática regular de exercício físico contribui significativamente para a proteção de doenças associadas à inflamação crônica de baixa intensidade, devido esse resultado ser atribuído à resposta anti-inflamatória induzida pelo efeito repetido de uma sessão aguda de exercício, que é relativamente mediada pela IL-6, citocina que possui características pró ou anti-inflamatória.¹⁷

Outro aspecto identificado é que a resistência à insulina está diretamente relacionada ao exercício físico, pois este provoca o aumento de proteínas intracelulares da via de sinalização da insulina, principalmente quando se refere aos transportadores de glicose no músculo esquelético.³⁰ Destaca-se, desta forma, os benefícios do exercício físico na regulação do perfil lipídico e também o papel atenuador dos fatores de risco que estão associados à obesidade e consequente resistência à insulina.³¹

Contudo, torna-se imprescindível o estudo da fisiopatologia da resistência insulínica e da DM2 para ter condições de se trabalhar o tratamento e a prevenção da morbimortalidade, provocando assim mudanças no estilo de vida de indivíduos obesos.²³ Apesar das recomendações clínicas de tratamento da obesidade serem baseados na união de inúmeras intervenções, tais como mudança de hábitos alimentares, uso de medicamentos e prática regular de exercícios físicos, há a necessidade de se avaliar a contribuição destas possíveis formas de tratamento, tendo em vista o caráter multifatorial da obesidade e da resistência à insulina, para que se evidencie o grau de contribuição do exercício físico nestes casos.³¹

REFERÊNCIAS

1. Defronzo RA, Tripathy D, Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(2):157-163.

2. Han MS, Jung DY, Morel C, Lakhani SA, Kim JK, Flavell RA, Davis RJ. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science* 2013;339:218-22. doi: 10.1126/science.1227568.
3. Olokoba AB, Obateru AO, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Med J*. 2012;27(4):269-273. doi: 10.5001/omj.2012.68.
4. Snel M, Gastaldelli A, Ouwens DM, Hesselink MK, Schaart G, Buzzigoli E, Frölich M, Romijn JA, Pijl H, Meinders AE, Jazet IM. Effects of Adding Exercise to a 16-Week Very Low-Calorie Diet in Obese, Insulin-Dependent Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2512-2520. doi: 10.1210/jc.2011-3178.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014. Supl. 1, AC Farmacêutica, 2014.
6. Holland WL, Bikman BT, Wang LP, Yuguang G, Sargent KM, Bulchand S, Knotts TA, Shui G, Clegg DJ, Wenk MR, Pagliassotti MJ, Scherer PE, Summers SA. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest* 2011;121(5):1858-1870. doi: 10.1172/JCI43378.
7. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;316:129-139. doi: 10.1210/jc.2004-0395.
8. Lê KA, Mahurkar S, Alderete TL, Hasson RE, Adam TC, Kim JS, Beale E, Xie C, Greenberg AS, Allayee H, Goran MI. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia and stimulation of NF- κ B stress pathway. *Diabetes* 2011;60:2802-2809. doi: 10.2337/db10-1263.
9. Freitas MC; Ceschini FL; Ramallo BT. Resistência à insulina associado à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *R Bras Ci e Mov* 2014;22(3):139-147.
10. Cao SC, Zhao G, Chang B, Zhang H. Effects of exercise on expression and phosphorylation of PI3K and PKB in insulin signaling in the skeletal muscles of type 2 diabetic rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010;30(6):1217-21.
11. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, Meigs JB, Sutherland P, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:2191-8. doi: 10.1038/oby.2010.59.
12. Pereira-Lancha LO, Campos-Ferraz PL, Lancha AH JR. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:75-87. doi: 10.2147/DMSO.S25026.
13. Teodoro BG, Moreira OC, Peluzio MCG, Natali AJ. Resposta das citocinas ao exercício físico. *Efdeportes*, Buenos Aires 2010;15(144).
14. Castro G, Areias MFC, Weissmann L, Quaresma PG, Katashima CK, Saad MJ, Prada PO. Diet-induced obesity induces endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the amygdala of rats. *FEBS Open Bio* 2013;11;3:443-9. doi: 10.1016/j.fob.2013.09.002.
15. Mendes LL, Gazzinelli A, Velásquez-Melendez G. Fatores associados à resistência à insulina em populações rurais. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(3):332-9.
16. Vind BF, Birk JB, Vienberg SG, Andersen B, Beck-Nielsen H, Wojtaszewski JF, Hojlund K. Hyperglycaemia normalises insulin action on glucose metabolism but not the impaired activation of AKT and glycogen synthase in the skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55(5):1435-45. doi: 10.1007/s00125-012-2482-8.
17. Speretta GFF, Leite RD, Duarte ACGO. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF- α e IL-10. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro 2014;13(1):61-9. doi: 10.12957/rhupe.2014.9807.
18. Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M. Evaluation of TNF α and IL-6 in obese and non-obese diabetics: Pre and postinsulin effects. *N Am J Med Sc.* 2012;4:180-4. doi: 10.4103/1947-2714.94944.
19. Stanley TK, Zanni MV, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, Khor VK, Ahima RS, Grinspoon SK. TNF α antagonismo with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):146-50.
20. Stagakis I, Bertsias G, Karvounaris S, Kavouanaki M, Virla D, Raptopoulou A, Kardassis D, Boumpas DT, Sidiropoulos PI. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther* 2012;14:01-11. doi: 10.1186/ar3874.
21. Jiang S, Messina JL. Role of inhibitory κ B kinase and c-Jun NH2 terminal kinase in the development of hepatic insulin resistance in critical illness diabetes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:454-63.
22. Zhang X, Xu A, Chung SK, Cresser JH, Sweeney G, Wong RL, Lin A, Lam KS. Selective inactivation of c-Jun NH2-Terminal kinase in adipose tissue protects against diet induced obesity and improves insulin sensitivity in both liver and skeletal muscle in mice. *Diabetes* 2011;60(2):486-95. doi: 10.2337/db10-0650.
23. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *J Int Quím Clín Med* 2010;411:785-93. doi: 10.1016/j.cca.2010.02.069.
24. Van Dijk JW, Manders RJF, Tummars K, Bonomi AG, Stehouwer CDA, Hartgens F, Van Loon LJC. Both resistance- and endurance-type exercise reduce the prevalence of hyperglycemia in individuals with impaired glucose tolerance and in insulin-treated and non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2012;55(5):1273-82. doi: 10.1007/s00125-011-2380-5.
25. Pereira RF, Valenssio RT, Magosso RF. O efeito anti-inflamatório do exercício físico e a inflamação crônica de baixo grau. *Corpo e movimento Educação Física* 2012;5(1):39-43.
26. Kelley GA, Kelley KS. Effects of exercise in the treatment of overweight and obese children and adolescents: a systematic review of meta-analyses. *J Obes.* 2013; ID 783103. doi: 10.1155/2013/783103.
27. Jessen N, An D, Lihn AS, Nygren J, Hirshman MF, Thorell A, Goodyear LJ. Exercise increases TBC1D1 phosphorylation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:164-171. doi: 10.1152/ajpendo.00042.2011.
28. Vind BF, Pehmøller C, Treebak JT, Birk JB, Hey-Mogensen M, Beck-Nielsen H, Zierath JR, Wojtaszewski JF, Hojlund K. Impaired insulin-induced site-specific phosphorylation of TBC1 domain family, member 4 (TBC1D4) in skeletal muscle of type 2 diabetes patients is restored by endurance exercise-training. *Diabetologia* 2011;54(1):157-67. doi: 10.1007/s00125-010-1924-4.
29. Oliveira AG, Carvalho BM, Tobar N, Ropelle ER, Pauli JR, Bagarolli RA, Guadagnini D, Carvalheira JB, Saad MJ. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and

- TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. *Diabetes* 2011;60(3):784-96. doi: 10.2337/db09-1907
30. Marinho R, Ropelle ER, Cintra DE, Souza CT, da Silva AS, Bertoli FC, Colantonio E, D'Almeida V, Pauli JR. Endurance exercise training increases APPL1 expression and improves insulin signaling in the hepatic tissue of diet-induced obese mice, independently of weight loss. *J Cell Physiol* 2012;227(7):2917-26. doi: 10.1002/jcp.23037
31. Paes ST, Marins JCB, Andreazzi AE. Efeitos metabólicos do exercício físico na obesidade infantil: uma visão atual. *Rev Paul Pediatría* 2015;33(1):122-29. doi: 10.1016/j.rpped.2014.11.002.

Como citar: REZENDE, Robson et al. Efeitos do exercício físico na resistência à insulina em indivíduos obesos. *Cinergis, Santa Cruz do Sul*, v. 17, n. 3, set. 2016. ISSN 2177-4005. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/cinergis/article/view/8045>>. Acesso em: 11 out. 2016. doi:<http://dx.doi.org/10.17058/cinergis.v17i3.8045>.