

EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE MARCADORES INFLAMATORIOS NA RESISTÊNCIA À INSULINA

Effect of exercise on inflammatory markers on insulin resistance

Luis Paulo Guimarães **RIBEIRO**¹

Washington **RODRIGUES**²

Luis Carlos Nobre de **OLIVEIRA**²

Juliana **MITIDIERO**³

André **JOKURA**³

Fernando **FABRIZZI**^{2*}

RESUMO

Obesidade e processos inflamatórios crônicos podem levar a um aumento dos níveis sanguíneos de algumas moléculas responsáveis por mediar a inflamação, denominadas citocinas. O aumento em até 3 vezes desses marcadores em relação ao valor normal, recebe o nome de inflamação crônica de baixo grau e tem sido considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de patologias como a Resistência à Insulina, do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e da síndrome Metabólica. Medicamentos com efeito anti-inflamatório não estão autorizados para o tratamento de inflamações crônicas e o exercício físico vem sendo utilizado como tratamento alternativo com resultados positivos. O exercício físico estimula, através da contração muscular, a produção de interleucina-6 (IL-6), que promove um ambiente anti-inflamatório sendo capaz de melhorar a transmissão do sinal insulínico. O exercício também aumenta a quantidade de GLUT4, estimulando a captação de glicose. Portanto, o exercício físico é capaz de reduzir a produção e a ação de marcadores inflamatórios, melhorando um quadro de resistência insulínica, além de poder prevenir contra o desenvolvimento do DM2. É também uma ferramenta extremamente importante no tratamento do DM2, visto que promove um aumento da captação de glicose por vias independentes à da insulina.

UNITERMOS: Exercício, Citocinas, Resistência à Insulina.

INTRODUÇÃO

Marcadores biológicos são fundamentais na investigação de um estado fisiopatológico, uma vez que podem prever acontecimentos futuros sobre determinada doença. Esses marcadores têm em sua aplicabilidade, fundamental importância na busca por vestígios no que diz respeito a processos inflamatórios, trazendo assim evidências fisiológicas e patológicas indispensáveis neste âmbito. Um exemplo comum de marcadores inflamatórios são as citocinas, proteínas de baixo peso molecular que estão associadas à propagação da resposta do sistema imunológico¹.

Pelo fato das citocinas serem marcadores inflamatórios clássicos, o tecido adiposo branco (TAB) tem sido reconhecido como importante órgão endócrino, uma vez que secreta diversos mediadores químicos, sendo considerado o maior secretor de citocinas do organismo. Essas citocinas secretadas

pelo TAB recebem o nome de adipocinas e podem ser classificadas em anti-inflamatória como a adiponectina, ou pró-inflamatórias como IL-6 (interleucina-6), Leptina e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa). Os efeitos dessas adipocinas no organismo caracterizam a obesidade como uma inflamação crônica de baixo grau^{1,2}.

A inflamação crônica de baixo grau tem sido considerada a grande responsável pelo desenvolvimento de diversas patologias como doenças cardiovasculares e da síndrome metabólica, sendo caracterizada como um aumento em duas a três vezes dos níveis séricos de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1ra, sTNF-R e proteína c-reativa (PCR)¹.

Predisposição genética e/ou estilo de vida associado a fatores de risco incluindo obesidade, inatividade física e inflamações crônicas como, doença periodontal, podem causar um prejuízo no funcionamento do receptor de insulina, levando assim

1-Aluno de Graduação curso de Bacharelado em Educação Física do Centro Universitário católico Salesiano *Auxilium* de Araçatuba - UniSalesiano Araçatuba

2-Professor Mestre do curso de Bacharelado em Educação Física do Centro Universitário católico Salesiano *Auxilium* de Araçatuba - UniSalesiano Araçatuba

3-Professor Especialista do curso de Bacharelado em Educação Física do Centro Universitário católico Salesiano *Auxilium* de Araçatuba - UniSalesiano Araçatuba

a distúrbios metabólicos, desencadeados principalmente pela diminuição da captação de glicose por tecidos dependentes desse hormônio, o que pode acarretar em uma instalação silenciosa do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)^{3,4,5,6,7,8,9}.

Considerando que o DM2 é um sério problema de saúde pública, é de extrema importância esclarecer que 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 e da própria síndrome metabólica. 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 de seus portadores, interferindo para maior qualidade de vida^{10,11}.

Intervenções farmacológicas, tem se mostrado eficientes na ação anti-inflamatória, no entanto, atualmente nenhum medicamento com efeito anti-inflamatório está aprovado para o tratamento de inflamações crônicas. Por outro lado, uma alteração do estilo de vida como a adesão à prática de exercícios físicos tem se mostrado benéfico em longo prazo¹². Um estudo mostrou que o DM2 pode ser prevenido em indivíduos com grande risco (tolerância diminuída à glicose) que se submetem a uma mudança no estilo de vida 5. Além disso, outros autores descobriram que o exercício físico, associado a reeducação alimentar, tem sido utilizado como tratamento alternativo em indivíduos com síndrome metabólica¹³.

O objetivo do presente estudo foi investigar através da literatura, as evidências já encontradas, sobre, os benefícios do exercício físico na promoção de um efeito anti-inflamatório, no melhoramento do sinal insulínico, podendo ser utilizado como ferramenta no tratamento da resistência à insulina e da prevenção e tratamento do DM2.

Foi realizado um levantamento bibliográfico em sites de busca como PubMed; Scielo; Lilacs e Bireme. Durante a busca foram utilizadas palavras como citocinas; sinal insulínico; resistência à insulina; diabetes mellitus tipo II; exercício e resistência à insulina; efeito anti-inflamatório do exercício.

Inflamação

A inflamação é um processo fisiológico decorrido por infecção ou trauma, o que leva por sua vez a um aumento significativo de marcadores inflamatórios na corrente sanguínea. Uma vez persistido, de forma crônica, contribui positivamente no desenvolvimento de diversas patologias, dentre elas resistências à insulina, DM2, disfunção endotelial, hipertensão arterial e dislipidemias como alteração dos níveis de triglicérides e colesterol^{2,14}.

Conhecidas como marcadores inflamatórios, as citocinas são proteínas de baixo peso molecular e estão associadas à propagação da resposta do sistema imunológico. Agindo de forma autócrina, parácrina e endócrina, são classificadas em pró ou anti-inflamatórias de acordo com sua ação. As citocinas pró-inflamatórias, interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral α (TNF- α), interferons (IFN), interleucina -2 (IL-2) e quimiocinas são responsáveis por estimular e aumentar o processo inflamatório. Já as citocinas anti-inflamatórias, interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10), interleucina-13 (IL-13) e o receptor antagonistas da IL-1 (IL-1ra), agem diminuindo a inflamação, por regularem esse processo, restringindo a ação e produção das citocinas pró-inflamatórias¹.

Inflamação e Resistência à Insulina

A insulina é um hormônio proteico secretado pelas células beta do pâncreas como resultado a um aumento da concentração sanguínea de glicose e aminoácidos após as refeições. Ela é responsável por aumentar a permeabilidade celular à glicose, principalmente nos miócitos e adipócitos, além do fígado, reduzindo sua produção de glicose. Também estimula a lipogênese e inibi a lipólise, da mesma forma que estimula a síntese e inibe a degradação de proteínas¹⁵.

A insulina exerce seus efeitos através da sua ligação a um receptor específico de membrana composto por duas subunidades alfa (extracelular) e duas subunidades beta (Inter membrana). A subunidade beta possui atividade tirosina quinase intrínseca e é inibida pela subunidade alfa. Quando a insulina se liga à subunidade alfa, a mesma deixa de inibir a subunidade beta, que sofre alteração conformacional e se autofosforila, fosforilando vários substratos proteicos em tirosina. Depois de fosforilados, os substratos do receptor de insulina (IRSs), ativam a PI3-quinase, considerada a única molécula intracelular indispensável para o transporte de glicose, que estimula a akt e promove a translocação das proteínas transportadores de glicose (GLUT4), das vesículas para a membrana celular¹⁵.

As interações bioquímicas que ocorrem no citoplasma após a ligação da insulina ao seu receptor, recebem o nome de sinal insulínico e pode ser prejudicado em alguns casos. O TNF- α , aumentado em situações de inflamação, induz a expressão da SOCS (proteína supressora de sinalização de citocinas). Localizada no citoplasma quando expressa, a Socs3 pode interagir com o receptor de insulina após o estímulo insulínico¹⁸, fazendo com que os substratos do receptor de insulina (IRSs) sejam fosforilados em resíduos de serina ou treonina, ao invés de tirosina, o que torna a via inibitória, prejudicando a propagação do sinal, podendo levar a

um quadro de resistência à insulina^{16,17}.

A inibição do IRS-1 resulta em resistência à insulina, mas sem a observação de hiperglicemia, visto que o IRS-2 pode compensar esta deficiência. Porém, a inibição do IRS-2 acarreta em resistência à insulina, falha na secreção de insulina pelas células beta do pâncreas e hiperglicemia¹⁵.

Resistência à insulina e DM2

A resistência à insulina tem como característica um prejuízo no funcionamento do receptor de insulina, podendo levar a distúrbios metabólicos, desencadeados principalmente pela diminuição da captação de glicose por tecidos dependentes desse hormônio. Hereditariedade e obesidade são consideradas as grandes responsáveis pela resistência insulínica, que pode evoluir de maneira silenciosa para um quadro de DM2, porém inflamações crônicas, como a doença periodontal (DP), também estão intimamente ligados a sua fisiopatologia^{7,8,9,10,11}. A DP tem uma contribuição importante para a instalação do DM2, sendo o sexto maior fator de risco para o seu desenvolvimento¹⁸.

O diabetes mellitus é considerado a sexta causa primária mais frequente de internações hospitalares, representando a maior causa de cegueira adquirida e amputação de membros inferiores, além de representar cerca de 30% dos indivíduos internados em unidades coronarianas intensivas com dor precordial¹⁹. É considerada uma doença de etiologia múltipla resultante da falta de insulina e/ou da incapacidade da mesma em exercer de maneira adequada seus efeitos, acarretando em aumento da concentração sanguínea de glicose. O DM2 acomete cerca de 90 a 95% dos diabéticos³, sendo caracterizado por hiperglicemia resultante, na maioria das vezes, de um quadro de resistência insulínica, podendo ou não apresentar redução parcial na secreção de insulina¹⁹. O DM2 pode resultar da predisposição genética e/ou, de um estilo de vida associado a fatores de risco como obesidade e inatividade física⁵, além de inflamações crônicas como a doença periodontal²⁰.

Efeito anti-inflamatório do exercício

Um estudo que induziu doença periodontal em ratos Wistar, mostrou a instalação de um quadro de resistência à insulina associado a um aumento dos níveis plasmáticos de TNF- α ³. Levando em consideração as complicações de um quadro de resistência à insulina, o treinamento resistido de forma progressiva tem sido uma ferramenta relativamente nova utilizada no seu combate¹³. Ratos com obesidade induzida, apresentaram elevação significativa na expressão de mRNA de Tnf- α e Socs³ e foram divididos em dois grupos, um sedentário e outro submetido a um programa de treinamento resistido. Foi observada

uma redução na expressão de TNF- α e Socs³ no grupo exercitado após seis meses de treinamento, além de um aumento na expressão de proteína GLUT4. Este resultado pode ter ocorrido devido ao efeito anti-inflamatório da atividade contrátil do músculo esquelético²¹, durante o treinamento resistido. Recentemente, o músculo esquelético foi identificado como órgão endócrino produtor e secretor de citocinas, as quais recebem o nome de miocinas, podendo influenciar o metabolismo de outros órgãos e tecidos. No ano 2000, a IL-6 foi identificada como a primeira miocina²².

Em condições de inflamação, a secreção de IL-6 pelas células do sistema imune é precedida de um aumento da secreção de TNF- α , porém, na contração muscular durante o exercício, essa secreção acontece independente do TNF- α ^{22,23}. Com o passar do tempo e a redução dos estoques de glicogênio durante o exercício, ocorre um aumento da secreção de IL-6 pelo músculo²⁴. A IL-6 proveniente da contração muscular estimula a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-1 receptor antagonista (IL-1ra) que inibe a IL-1b (pró-inflamatória)²⁵. Essa ação da IL-6 acaba por inibir a produção e ação de mediadores pró-inflamatórios como o TNF- α , promovendo um ambiente anti-inflamatório^{22,23}.

Embora existam outras miocinas, a IL-6 parece ser a principal responsável por promover um efeito anti-inflamatório e aumentar a sensibilidade à insulina, reduzindo o risco de doenças crônicas e morte prematura. A IL-6 atua de forma parácrina sobre o próprio tecido muscular, além de exercer seus efeitos de forma sistêmica incluindo o fígado, adipócitos e células do sistema imune²⁵.

Os exercícios com características excêntricas como a corrida foram responsáveis por maior secreção de IL-6, se comparados a exercícios com característica unicamente concêntrica, como pedalar. Corredores apresentaram grande aumento de IL-6 após maratona, o que corrobora a favor dos efeitos positivos do treinamento aeróbio. Porém, a secreção de IL-6 parece estar relacionada a uma redução dos estoques de glicogênio e exercícios intensos com tempos de intervalo reduzidos podem promover uma crise na produção de energia, aumentando a secreção de IL-6²⁴.

A prática de exercícios físicos regulares pode contribuir para a prevenção de patologias crônicas causadas por um processo inflamatório crônico de baixo grau, já que o exercício físico atua em diferentes mecanismos intracelulares¹.

Exercício e Resistência à Insulina

Em um modelo de estudo animal, onde ratos Zucker obesos e diabéticos foram submetidos a um programa de exercício físico voluntário percorrendo cerca de 5 km/dia, o exercício foi capaz de promover

uma redução nos níveis circulantes de marcadores inflamatórios e também reduzir a fosforilação em serina do IRS1, em fígado, comparado ao grupo sedentário. Isso mostra que o exercício físico melhora o sinal insulínico, bem como a resistência à insulina e a tolerância à glicose e essas adaptações parecem estar relacionadas a uma redução da inflamação²⁶.

Além de reduzir a inflamação, melhorando a sinalização insulínica através da redução da fosforilação em serina, um modelo de estudo em humanos, mostrou que outro fator importante na prevenção e tratamento da resistência à insulina e do DM2, é a capacidade de captar glicose independente da via insulínica durante o exercício. Indivíduos diabéticos submetidos a 1 hora de exercício em bicicleta estacionária a uma intensidade de 55% do VO2Max., apresentaram imediatamente após o exercício, aumento na expressão de proteína transportadora de glicose GLUT4, que se manteve elevada até 3 horas após o exercício e a um valor muito próximo ao do grupo não diabético. Isso mostra que os diabéticos também têm a capacidade de estimular uma via alternativa para captar glicose, independente da insulina, que funciona perfeitamente durante o exercício. Neste mesmo estudo, também foi observado aumento da sinalização da AMPK (proteína quinase ativada por AMP) e da p38 (MAPK) em músculo esquelético após o exercício²⁵.

A contração muscular estimula a ativação da Cálcio/Calmodulina quinase dependente (CaMK), da AMPK e da p38 (MAPK), e essas proteínas são capazes de aumentar a quantidade de GLUT4, embora o mecanismo exato pelo qual o exercício estimula a transcrição do gene de GLUT4 ainda não esteja totalmente esclarecido²⁶.

DISCUSSÃO

Uma dieta pobre em calorias e a prática de 150 minutos semanais de atividade física moderada como caminhada podem reduzir a gordura corporal e prevenir contra o desenvolvimento do DM2 em indivíduos com grande risco (tolerância diminuída à glicose). Entretanto, o exercício físico intenso tem se mostrado benéfico no que diz respeito à saúde e recomenda-se 150min./semana de exercícios moderados ou 75min./semana de exercícios aeróbicos intensos, ou ainda a combinação de ambos²⁶.

Recomenda-se que indivíduos com DM2 façam 150 minutos por semana de exercícios aeróbicos com intensidade entre 50 e 70% da frequência cardíaca de treino, divididos em três sessões semanais, não excedendo dois dias consecutivos²³ e quando não houver contra indicações devido às complicações decorrentes do DM2, recomenda-se a prática de exercícios resistidos^{27,28}. A prática do treinamento resistido é recomendada pelo menos duas vezes por

semana, sendo utilizado um protocolo que utilize pelo menos uma série de 10 a 15 movimentos, e que envolva grandes grupos musculares divididos entre 8 e 10 exercícios²⁹. Mas quanto maior a intensidade, maiores as adaptações e o treinamento resistido aplicado com uma intensidade entre 60 e 100% da carga atingida em um teste de força máxima, provoca maiores adaptações metabólicas³⁰.

Embora o treinamento resistido tenha se mostrado eficiente em aumentar a sensibilidade à insulina¹³ e o exercício seja utilizado ultimamente como um dos principais fatores no tratamento e prevenção da resistência à insulina e do DM2³¹, não se sabe ao certo qual o melhor tipo de exercício, ou qual volume e intensidade são mais adequados. Ainda não existe um consenso sobre qual o melhor protocolo de treinamento a ser seguido para que haja uma resposta satisfatória no que diz respeito à prevenção e tratamento destas patologias¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exercício físico é capaz de promover um ambiente anti-inflamatório, já que principalmente os exercícios que possuem características excêntricas e os que levam a uma depleção dos estoques de glicogênio, aumentam significativamente a secreção de uma miocina (IL-6) que estimula a produção de vários marcadores anti-inflamatórios, responsáveis por inibir a produção e ação dos marcadores inflamatórios como TNF- α , prevenindo contra o desenvolvimento de patologias crônicas como Resistência Insulínica e DM2.

A prática de exercícios moderados como 50 minutos de caminhada divididos em 3 dias durante a semana pode prevenir contra o desenvolvimento do DM2 e o exercício intenso também pode ser aplicado desde que não haja outras complicações. A prática de exercícios intensos associada aos exercícios moderados e ainda à prática de exercícios resistidos pelo menos duas vezes na semana, no que diz respeito ao DM2, é uma excelente forma de prevenção.

O exercício físico também é um fator indispensável no tratamento da resistência insulínica, sendo capaz de melhorar a transmissão do sinal insulínico, além de auxiliar no controle da glicemia, estimulando a captação de glicose sem a necessidade de insulina durante o exercício em indivíduos com DM2.

ABSTRACT

Obesity and chronic inflammatory processes may lead to increased blood levels of some molecules responsible for mediating inflammation, called cytokines. The increase in these markers up to 3 times compared to the normal value, is called low-grade chronic inflammation and has been considered one

of the main risk factors for the development of pathologies such as Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and metabolic syndrome. Drugs with anti-inflammatory effect are not authorized for the treatment of chronic inflammation and exercise has been used as an alternative treatment with positive results. The exercise stimulates muscular contraction by the production of interleukin-6 (IL-6) promotes anti-inflammatory environment being able to improve the transmission of the insulin signal. The exercise also increases the amount of GLUT4 by stimulating glucose uptake. Therefore, exercise can reduce the production and action of inflammatory markers, a framework for improving insulin resistance, and can prevent against the development of T2DM. It is also an extremely important tool for the treatment of type 2 diabetes, since it promotes an increased uptake of glucose by the independent pathways of insulin.

UNITERMS: *Exercise, Cytokines, Insulin Resistance.*

REFERÊNCIAS

- 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.
- Leite LD, Rocha EDM, Neto JB. Obesidade: uma doença inflamatória. *Rev Ciênc Saúde*. 2009; 2(2):85-95.
- Colombo NH, Shirakashi DJ, Chiba FY, Coutinho MS, Ervolino E, Garbin CA et al. Periodontal disease decreases insulin sensitivity and insulin signaling. *J Periodontol*. 2013; 83(7):864-70.
- Demmer RT1, Squillaro A, Papapanou PN, Rosenbaum M, Friedewald WT, Jacobs DR Jr, et al. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012; 35(11):2235-42.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson J. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344(18):179-86.
- Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2011; 3:21-8.
- Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. *Res Hypertension*. 1997; 30:1144-9.
- Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obesity Res*. 2003;11:1278-89.
- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 813-23.
- Rasouli N, Kern P. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2008; 93:S64-S73.
- Hong Y, Pedersen NL, Brismar K, De Faire U. Genetic and environmental architecture of the features of the insulin-resistance syndrome. *Am J Hum Gen*. 1997;60:143-52.
- Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *J Int Quím Clín Med*. 2010;411: 785-93.
- Guttierras APM, Marins JCB. Os efeitos do treinamento de força sobre os fatores de risco da síndrome metabólica. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(1):147-58.
- Fraga PL, Santos BJM, Severino BNS, Oliveira MRS, França GR. A interface entre o Diabetes Mellitus tipo II e a hipertensão arterial sistêmica: aspectos bioquímicos. *Cad UniFOA*. 2012; 20:87-96.
- Carvalho JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(4):200-14.
- De Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK dependent manner. *J Biol Chem*. 2004; 279(17):170-8.
- Carvalho JB, Siloto RM, Ignaccitti I, Brenelli SL, Carvalho CR, Leite A, et al. Characterization of selective insulin resistance to insulin signaling in the hypothalamus of obese Zucker rats. *Diabetes*. 2002; 2:51-41.
- Loe, H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16: 329-34.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico e classificação do Diabetes Mellitus e tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2. Consenso brasileiro sobre diabetes versão final e definitiva. São Paulo: SBD, 2000.
- Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2011; 3:21-8.
- Lambernd S1, Taube A, Schober A, Platzbecker B, Görgens SW, Schlich R, et al. Contractile activity of human skeletal muscle cells prevents insulin resistance by inhibiting pro-inflammatory signalling pathways. *Diabetologia*. 2011; 55(4):1128-39.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *J Diabetes*. 2008; 88:1379-406.
- Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 98:1154-62.
- Prestes J, Donatto FF, Dias R, Frolinni AB, Cavaglieri CR. Papel da Interleucina-6 como um

- sinizador em diferentes tecidos durante o exercício físico. *Fitness Performance J.* 2006;5(6):348-53.
25. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 49:12-20.
 26. Király MA1, Campbell J, Park E, Bates HE, Yue JT, Rao V, et al. Exercise maintains euglycemia in association with decreased activation of c-Jun NH2-terminal kinase and serine phosphorylation of IRS-1 in the liver of ZDF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 298(3):671–82.
 27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36:suppl 1.
 28. American College of Sports Medicine: appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: 2145-56.
 29. Hussey SE, McGee SL, Garnham A, McConell GK, Hargreaves M. Exercise increases skeletal muscle GLUT4 gene expression in patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metabol.* 2012;1(4):24-40.
 30. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc.* 2001; 286: 1218-27.
 31. Pauli JR, Cintra DE, Souza CT, Ropelle ER. Exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(4):301-17.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

FERNANDO FRABRIZZI

E-mail: ferfabrizzi@hotmail.com

Endereço: Rod. Teotônio Vilela, 3821 Jardim Alvorada 16016-500 Araçatuba/SP

