

OS BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DO DIABETE MELITO

THE BENEFITS OF PHYSICAL ACTIVITY IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Carla Bianca Batista¹

Lisangela Cristina de Oliveira²

RESUMO

Atualmente a obesidade se tornou uma epidemia mundial, sendo agravada pelo sedentarismo decorrente da inatividade física comum à vida moderna. Essas situações podem levar ao desenvolvimento de doenças metabólicas, porém, a atividade física pode reduzir a gravidade desses problemas. A localização central da gordura proporciona o desenvolvimento de resistência insulínica devido a uma inflamação dos adipócitos pela TNF- α e MCP-1, dando chances para o aparecimento do Diabetes Melito (DM). Sendo assim, o exercício físico se tornou indispensável no combate e tratamento das doenças metabólicas associadas a estas condições. Durante o exercício, ocorre o aumento do transporte de glicose para o interior da célula e o aumento da sensibilidade à insulina diminuindo a hiperglicemia. Os benefícios proporcionados pelo exercício se dão por meio da ativação da AMPK, enzima que controla o catabolismo a fim de manter essa relação. No entanto, se faz necessário o desenvolvimento de programas de prevenção e tratamento para o DM com auxílio do exercício físico. A partir disto, esta revisão bibliográfica tem por objetivo ressaltar a importância da atividade física no tratamento do DM por meio de artigos científicos. O tratamento com exercício associado traz uma melhora no perfil lipídico, na hipertensão arterial e melhora no controle glicêmico. E campanhas de prevenção e tratamento, atingindo principalmente o público jovem, servem para que, futuramente, os índices de DM e outras doenças metabólicas sejam reduzidos.

Descritores: Diabetes Melito, sedentarismo, obesidade, atividade física.

¹Graduanda do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas do Brasil – UNIBRASIL.

²Msc. em ciências farmacêuticas – Docente dos cursos de Farmácia e Biomedicina pelas Faculdades Integradas do Brasil – UNIBRASIL.

Endereço para correspondência: Prof. Msc. Lisangela Cristina de Oliveira. Faculdades Integradas do Brasil – UNIBRASIL. Rua Konrad Adenauer, 442, Bloco 2, Tarumã – CEP: 82821-020, Curitiba/PR.
e-mail: lis0212@gmail.com

ABSTRACT

Currently obesity has become a worldwide epidemic, being aggravated by inactivity due to physical inactivity common to modern life. These situations can lead to the development of metabolic diseases, however, physical activity can reduce the severity of these problems. The central location of fat provides the development of insulin resistance due to an inflammation of adipocytes by TNF - α and MCP - 1, giving chances to the onset of Diabetes Mellitus (DM). Thus, exercise has become indispensable in combating and treatment of metabolic diseases associated with these conditions. During the increase glucose transport into the cell, and increased sensitivity to insulin is decreased hyperglycemia. The benefits of exercise occur through activation of AMPK, an enzyme that controls catabolism to maintain this relationship. However, it is necessary to develop prevention and treatment programs for DM with the aid of physical exercise. From this, this literature review aims to highlight the importance of physical activity in the treatment of diabetes through scientific articles. Treatment with associated exercise brings an improvement in lipid profile, hypertension and improvement in glycemic control. And through prevention and treatment campaigns achieved mainly young audiences is that future rates of diabetes and other metabolic diseases are reduced.

Key-words: Diabetes Mellitus, physical inactivity, obesity, physical activity.

INTRODUÇÃO

Atualmente a obesidade é considerada uma epidemia mundial, devido ao aumento da oferta de produtos industrializados e ao aumento do sedentarismo decorrente dos avanços tecnológicos e transições demográficas, de forma que a atividade física tem deixado de ser praticada^{(1); (2)}.

Com a redução da prática da atividade física, uma série de doenças metabólicas, como a hipertensão, aterosclerose, dislipidemia e Diabetes Mellito tipo 2 (DM2), vem surgindo significativamente. Dentre elas, dá-se um grande destaque ao DM2⁽³⁾.

O Diabete Mellito (DM) é a desordem metabólica mais comum, caracterizado pela elevação da glicose sanguínea e classificado em: DM tipo 1 (DM1), em que ocorre a destruição autoimune das células beta pancreáticas, e o DM2, em que há resistência insulínica, sendo o tipo mais comum⁽⁴⁾.

Para combater essa epidemia, os governos estimulam o desenvolvimento de programas de prevenção e tratamento, utilizando não só os tratamentos farmacológicos e dieta regrada,

mas também a atividade física, tornando-se o principal meio de prevenção e coadjuvante no combate de doenças, pois além de melhorar o perfil lipídico e a hipertensão auxilia no controle glicêmico de portadores do DM2⁽⁵⁾.

Para os indivíduos portadores do DM2, os exercícios recomendados são os aeróbicos, como nadar, correr, pedalar, entre outros. Estes, para ser efetivos, devem ter uma duração de 30 a 90 minutos no mínimo 3 vezes na semana, a fim de obter os efeitos desejados⁽⁶⁾.

Devido à importância da atividade física para o indivíduo diabético, estudos vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de melhorar a qualidade de vida. Sendo assim, esta revisão bibliográfica tem por finalidade ressaltar a importância da atividade física no controle glicêmico de diabéticos na prevenção secundária (combatendo as consequências da doença) ou primária (impedindo o desenvolvimento da mesma).

METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho, foram utilizados como ferramentas de busca de artigos científicos os sites da Scielo e PubMed. Foram escolhidos artigos científicos e outras fontes a partir do ano de 2000, utilizando os seguintes descritores: Diabetes Melito, sedentarismo, obesidade e atividade física.

DESENVOLVIMENTO

No decorrer das últimas décadas o sedentarismo e a obesidade têm sido observados em todo o mundo, independente de faixa etária⁽³⁾. Ambas têm etiologia multifatorial, mas estão intimamente ligadas à redução da atividade física e aos avanços tecnológicos⁽⁷⁾. Nota-se uma diminuição das doenças infecciosas e parasitárias e o aumento da morbimortalidade por doenças crônicas não transmissíveis, também chamadas de doenças metabólicas⁽⁸⁾.

Atualmente, é visível que a atividade física é indispensável para o ser humano⁽⁹⁾. Compreende-se por atividade física qualquer movimento produzido pela musculatura esquelética que leva a um gasto superior ao do repouso⁽¹⁰⁾. O que é diferente quando se fala de exercício físico, que é uma atividade física mais regrada, repetitiva, planejada⁽¹¹⁾.

Sabe-se que uma dieta balanceada associada à atividade física é essencial para uma boa qualidade de vida, pois melhora o perfil lipídico, melhora o quadro de hipertensão arterial, aumenta o gasto energético e o consumo da glicose, além de combater a obesidade^{(12);(13)}. Entende-se por qualidade de vida o bem-estar físico, social e emocional de um indivíduo⁽¹⁴⁾.

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo anormal/excessivo de gordura devido a ingestão calórica ser superior ao gasto energético, dando espaço ao aparecimento de algumas doenças não-transmissíveis como a hipertensão arterial, a dislipidemia, algumas doenças respiratórias, alguns tipos de cânceres e ainda ao DM2. O estilo de vida da sociedade é o principal influenciador no desenvolvimento da obesidade⁽¹⁵⁾.

Indivíduos obesos podem adquirir uma diminuição da ação da insulina, o que gera um quadro de síndrome metabólica (SM). A SM é caracterizada pela presença de um conjunto de fatores de risco, como a hipertensão arterial, a dislipidemia, obesidade e certa resistência insulínica, que precede o aparecimento do DM2, e também associados ao desenvolvimento de doença arterial coronariana⁽¹⁶⁾.

O Diabete Melito (DM) é considerado uma epidemia, e tem alta morbimortalidade⁽¹⁷⁾, que tem como principal característica a hiperglicemia, decorrente da falta e/ou ação da insulina. Existem duas principais classificações para o DM, o Diabete Melito tipo 1 (DM1) e Diabete Melito tipo 2 (DM2). No DM1, geralmente há destruição autoimune das células β pancreáticas, ocasionando uma deficiência completa da insulina, e geralmente inicia antes dos 30 anos de idade. Seu tratamento requer o uso de insulina para evitar a cetoacidose diabética, decorrente da hiperglicemia na ausência de insulina⁽¹⁸⁾.

No DM2, há uma resistência à insulina que aparece comumente em adultos obesos com idade acima de 35 anos^{(4);(19)}. A incidência do DM2 aumentou nos últimos anos, e os fatores que proporcionaram isso foram o aumento da expectativa de vida, o aumento no consumo de alimentos hipercalóricos, a industrialização, obesidade e inatividade física⁽²⁰⁾.

Embora haja uma pré-disposição genética associada ao desenvolvimento do DM2, esta informação precisa ser aprofundada⁽²¹⁾ por meio de estudos populacionais e meta-análises que apontem para genes específicos. Existem estudos científicos que identificaram grupos de genes específicos que podem estar relacionados à predisposição para o desenvolvimento de resistência insulínica e Diabetes. No entanto, o excesso de peso e a falta de exercícios físicos são atualmente os fatores mais significativos para o aparecimento da resistência insulínica, porém, não se deve descartar a possibilidade de componentes genéticos associarem-se aos externos levando ao agravamento deste quadro⁽²²⁾.

Porém, nem toda hiperglicemia é considerada DM. Existem casos em que ocorre uma elevação da glicemia, mas não corresponde aos critérios de diagnóstico para o DM. Esses casos são chamados de pré-diabéticos ou intolerantes a glicose⁽⁴⁾. Essas pessoas podem ser diagnosticadas através de um teste oral⁽²¹⁾.

O risco de um indivíduo com idade avançada desenvolver o DM é maior do que nos jovens, pois já apresentam baixa aptidão ao exercício e alguns podem apresentar inclusive certa limitação como, por exemplo, hipertensão arterial. Neste caso a melhor medida de prevenção é controlar a pressão arterial e praticar atividade condizentes com seu quadro clínico sem dispensar a atividade física^{(8); (23)}.

É sabido que a localização central da gordura também contribui para o desenvolvimento do Diabetes, pois quanto mais central essa gordura estiver, maiores são as chances do desenvolvimento da resistência insulínica. Para instalação do quadro de DM2 em obesos são necessárias duas situações: uma resposta inadequada do músculo esquelético à insulina e deficiência na secreção da insulina pelas células β do pâncreas⁽²²⁾.

Estudos demonstram que a resistência insulínica, em decorrência do acúmulo de lipídios visceral, ocorre devido a alterações na atividade secretória dos adipócitos. O aumento da massa do tecido adiposo e a hipertrofia dos adipócitos levam a secreção desregulada de adipocinas que garantem a homeostase energética. Dentre essas adipocinas está a MCP-1 (proteína-1 quimiotática de macrófagos) e o TNF- α (fator α de necrose tumoral) que medeiam respostas inflamatórias regulando o metabolismo dos adipócitos. Quando os genes de MCP-1 e TNF- α são deletados, em modelos animais alimentados com dietas hiperenergéticas, a não expressão destas proteínas aumenta o quadro de resistência insulínica, comprovando o papel dos adipócitos neste processo⁽²²⁾.

Além da MCP-1 e TNF- α , outras citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL- 1β e IL-6 promovem dois tipos de disfunção nos adipócitos: diminuição na síntese de triacilgliceróis e aumento da lipólise, resultando no aumento de ácidos graxos livres e triglicerídeos no plasma, que podem ser captados pelo músculo esquelético, tecido hepático e células β pancreáticas. Esses lipídeos são transformados em Acil-CoA no citoplasma destas células e quando em excesso prejudicam o metabolismo destes tecidos⁽²²⁾.

A existência de insulina leva à conversão de glicose em glicogênio nos tecidos hepático e muscular. Quando há resistência insulínica, este ritmo de produção torna-se diminuído no tecido muscular, tanto pelo efeito dos ácidos graxos livres, quanto por ação das citocinas, a exemplo do TNF- α . Sabe-se ainda que a sinalização pós-receptor de insulina pelas IRS (substrato para o receptor de insulina) também influencia no desenvolvimento da resistência insulínica, principalmente quando afeta as IRS-1 e 2, que são pontes entre a sinalização por insulina e outras importantes vias de sinalização intracelular, como por exemplo a ativação do complexo Ras/Map-quinase que alteram os processos de tradução e a mitose e que estão ligados às consequências do DM⁽²⁴⁾.

O tratamento do DM implica uma série de mudança nos hábitos de vida do portador. Os avanços terapêuticos permitem maior sobrevida aos indivíduos que apresentam a doença. O tratamento farmacológico entra quando a alteração na dieta e a atividade física não produzem o efeito desejado. O uso da metformina reduz o risco de complicações do diabetes em pacientes com sobrepeso. De modo geral, o tratamento é feito à base de dieta com restrição a carboidratos, gorduras e proteínas, e com utilização adequada de medicamentos, associados à prática de atividade física frequente ⁽²⁰⁾, pois esta melhora a sensibilidade à insulina.

Os exercícios recomendados para tratamentos do DM são os aeróbicos, com duração de 30 a 90 minutos e frequência de no mínimo três vezes semanais^{(25); (26)}. Após a adesão do diabético à atividade física regular, é necessário aumentar o grau de dificuldade para duas séries, em que primeiramente se realiza um exercício moderado por 60 minutos e um vigoroso por 30 minutos⁽²⁷⁾. Considerando-se que os exercícios devem ser prescritos por profissional capacitado e de acordo com o conhecimento dos efeitos sob a duração, intensidade, massa muscular envolvida e gasto energético provocado pelo exercício⁽⁶⁾.

Em condições normais, o aumento de glicose sanguínea estimula a secreção de insulina pela célula β pancreática devido à entrada de glicose através dos transportadores GLUT-2 (transportador de glicose) que estão na membrana da célula β . Uma vez dentro da célula a glicose é metabolizada através das vias da glicólise, ciclo de Krebs e cadeia respiratória, aumentando a relação ATP/ADP. Este aumento inativa os canais de K^+ , a retenção deste íon dentro da célula leva à despolarização da membrana, e esta induz à abertura de canais de Ca^{+2} . O aumento da concentração de íons Ca^{+2} no interior da célula β induz à exocitose das vesículas que contêm insulina. A partir da liberação da insulina os tecidos que são sensíveis a esta captam glicose a partir da translocação de GLUT-4⁽²²⁾.

Durante o exercício, o transporte de glicose e a sensibilidade à insulina aumentam, e a hiperglicemia tende a diminuir, pois aumenta o fluxo sanguíneo deixando a glicose disponível para o músculo, que a usará como fonte de energia durante a contração. A glicose entra na célula muscular por meio da GLUT-4, uma proteína transportadora de glicose que é translocada do citoplasma até a membrana celular, principalmente por ação da insulina e da atividade física. Indivíduos diabéticos com algum nível de deficiência de insulina captam a glicose para dentro do músculo apenas através da atividade física, a fim de realizar a contração muscular, diminuindo assim os níveis de glicose e garantindo a homeostasia⁽²⁸⁾.

A hipótese mais provável do benefício da atividade física sobre o metabolismo da glicose é a ativação da AMPK (monofosfato de adenosina cinase), uma enzima que controla a

relação ATP/ADP por induzir uma cascata de eventos intracelulares em resposta à mudança da carga energética celular. Durante o exercício o consumo de ATP aumenta a relação intracelular AMP/ATP, estimulando as ações AMPK para que a relação ATP/ADP seja mantida. Uma vez ativada a AMPK exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose e dos lipídeos e sobre a expressão gênica e a síntese proteica em vários órgãos como fígado, músculo esquelético, coração, tecido adiposo e pâncreas⁽²⁹⁾.

Além da ação da AMPK, outros mecanismos de translocação do GLUT-4 estimulados pela contração muscular já foram propostos como, por exemplo, o aumento intracelular de Ca^{+2} , atividade do óxido nítrico sintase, o aumento na concentração de bradicinina, hipóxia e a redução da expressão e/ou atividade de proteínas inflamatórias de efeito negativo à ação da insulina que ocorre principalmente em obesos⁽³⁰⁾.

A epidemia de DM é alarmante e se faz necessário o desenvolvimento de projetos que melhorem a qualidade de vida e/ou retardem os efeitos causados pela intolerância à glicose⁽²⁷⁾. Devido aos efeitos benéficos da atividade física sobre a glicemia, programas de prevenção e tratamento procuram mobilizar crianças e adolescentes para realização destas atividades melhorando a qualidade de vida, diminuindo as chances do desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta. No adulto o estilo de vida ativo está associado à redução da incidência de doenças crônicas, aumentando sua expectativa de vida^{(2); (31)}.

Por criar hábitos saudáveis desde a infância e adolescência, estes indivíduos podem entrar em contato com os benefícios proporcionados por essa prática, tais como a queima de calorias e conseqüentemente a redução do peso corporal, fortalecimento de tecidos conjuntivos, melhora da flexibilidade, manutenção da pressão arterial, da ventilação pulmonar, da sensibilidade à insulina, diminuição do estresse, da ansiedade, redução da insônia, melhora do humor, entre outros⁽¹⁴⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos mostram uma relação direta entre a atividade física e a menor probabilidade de desenvolver doenças não transmissíveis, além de proporcionar uma melhor qualidade de vida. A atividade física ajuda a diminuir a obesidade, a hipertensão, o perfil lipídico e ainda os níveis de glicemia dos portadores de DM de forma que o músculo capte a glicose circulante e transforme em energia para a contração muscular. Estes benefícios são obtidos por meio da atividade física aeróbica.

Os programas de prevenção e tratamento do DM 2 incentivam, como principal meio não farmacológico, a atividade física, e será cada vez mais efetivo quanto maior for a

conscientização de jovens e adolescentes, para que no futuro os índices de sedentarismo, obesidade, hipertensão, DM 2 e outras doenças crônicas não transmissíveis sejam reduzidos.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 – Pereira OL, Francischi RP, Lancha Jr. AH. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2003; 47(2).
- 2 – Sartorelli DS, Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad. Saúde Pública* 2003; 19(1): 29-36.
- 3 – Quadros TMB, Petroski EL, Silva DAS, Gordia AP. The prevalence of physical inactivity amongst Brazilian university students: its association with sociodemographic variables. *Rev. salud pública* 2009; 11(5).
- 4 – Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2002; 46(1): 16-26.
- 5 – Araújo LMB, Britto MMS, Cruz TRP. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2: Novas opções. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2000; 44(6).
- 6 – Añez CRR, Petroski EL. O exercício físico no controle do sobrepeso corporal e da obesidade. *Revista Digital* 2002; 52(8).
- 7 – Abbes PT, Lavrador MSF, Escrivao MAMS, Taddei JAAC, Estudo mostra forte associação entre sedentarismo e riscos à saúde de adolescentes obesos. *RevNutr* 2011; 24(4): 529-538.
- 8 – Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura L, Malta DC, Carvalho RMSV. Prevalência de diabates e hipertensão no Brasil baseada em inquéritos de morbidade auto-referida. *Rev Saúde Pública* 2009; 43(2): 74-82.
- 9 – González B. El sedentarismo, las personas y su contexto. *GacSanit* 2005; 19(6).

- 10 – Almeida LAB, Pitanga FJG, Freitas MM, Pitanga CPS, Dantas EHM, Beck CC. Gasto calórico dos diferentes domínios de atividade física como preditor da ausência de diabetes em adultos. *RevBrasMed Esporte* 2012; 18(1).
- 11 – Cheik NC, Reis IT, Heredia RAG, Ventura ML, Tufik S, Antunes HKM, et al. Efeitos do exercício físico e da atividade física na depressão e ansiedade em indivíduos idosos. *R brasCi e Mov* 2003; 11(3): 45-52.
- 12 –Irigoyen MC, Angelis K, Schann BD, Fiorino P, Michelini LC. Exercício físico no diabetes melito associado à hipertensão arterial sistêmica. *RevBrasHipertens* 2003; 10: 109-116.
- 13 –Tirapegui J. Atividade física e obesidade. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2003, 39(4).
- 14 – Macedo CSG, Garavello JJ, Oku EC, Miyagusuku FH, Agnoll PD, Nocetti PM. Benefícios do exercício físico para a qualidade de vida. *RevBrasAtvFis* 2000; 8(2): 19-27.
- 15 – Sande-Lee SV, Velloso LA. Disfunção hipotalâmica na obesidade. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2012; 56(6).
- 16 – Picon PX, Zanatta CM, Gerchman F, Zelmanovitz T, Gross JL, Canani LH. Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com diabetes melito tipo 2. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2006; 50(2).
- 17 – Novato TS, Grossi SAA. Fatores associados à qualidade de vida de jovens com diabetes mellitus do tipo 1. *RevEscEnferm USP*2011;45(3).
- 18 –Barone B, Rodacki M, Cenci MCP, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira JEP. Cetoacidose diabética em adultos – atualização de uma complicação antiga. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2007; 51(9).
- 19 – Silva MBG, SkareTL. Manifestações musculoesqueléticas em diabetes mellitus. *RevBrasReumatol* 2012; 52(4).

- 20 – Assunção TF, Ursini PGF. Estudo de fatores associados à adesão ao tratamento não farmacológico em portadores de diabetes mellitus assistidos pelo Programa Saúde da família, Ventosa, Belo Horizonte. *Ciência & Saúde Coletiva* 2008; 13(2): 2189-2197.
- 21 – Toumiletho J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Parikka PI et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *The new England journal of medicine*, Inglaterra 2001 may 3; 344:1343-1350.
- 22 –Alves PCC, Poian AT, Abrahão A. Bases moleculares em clínica médica. 1 ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2010. p.251-272.
- 23 – Jefferis BJ, Whincup PH, Lennon L, Wannamethee SG. Longitudinal Associations Between Changes in Physical Activity and Onset of Type 2 Diabetes in Older British Men: the influence of adiposity. *The American Diabetes Association* 2012.
- 24 – Poian AT, Alves PCC. Hormônios e metabolismo: integração e correlações clínicas. 1ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2002. p.228-257.
- 25– Assunção MCF, Santos IS, Costa JSD. Avaliação do processo de atenção médica: adequação do tratamento de pacientes com diabetes mellitus, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2002; 18(1): 205-211.
- 26 – Monteiro HL, Rolim LMC, Squinca DA, Silva FC, Ticianeli CCC, Amaral SL. Efetividade de um programa de exercícios no condicionamento físico, perfil metabólico e pressão arterial de pacientes hipertensos. *Rev Bras Med Esporte* 2007; 13(2): 107-112.
- 27 – Antunes HKM, Santos RF, Cassilhas R, Santos RVT, Bueno OFA, Mello MT. Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte* 2006; 12(2): 108-114.
- 28 – Janssen I, LeBlanc AG. Review Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2010; 40(7): 1-16.

29–Silva PE, Mestre GLC, Santos EM, Miranda IO, Pacheco KM, Marçal M, et al. Fisiologia do exercício [dissertação]. Mato Grosso (MT): UNIVAG – centro universitário, 2001.

30–Júnior ACS, Ugolini MR, Santomauro AT, Souto RP. Metformina e AMPK: Um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2008; 52(1): 120-125.

31 – Pauli JR, Cintra DE, Souza CT, Ropelle ER. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2009; 53(4): 399-408.

32 – Larsen PG, McMurray RG, Popkin BM. Determinants of Adolescent Physical Activity and Inactivity Patterns. *Pediatrics* 2000; 105(6).