

Categoria: Artigo de Revisão

ISSN: 0103-1716

TÍTULO PORTUGUÊS: ATIVIDADE FÍSICA E DIABETES: UMA REVISÃO DOS EFEITOS DO EXERCÍCIO NA CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA

TÍTULO INGLÊS: PHYSICAL ACTIVITY AND DIABETES: A REVIEW ABOUT THE EFFECTS OF EXERCISE ON DIABETIC CARDIOMYOPATHY

Autore(s):

Márcia Ferreira da Silva

Afiliação: Universidade Federal de Viçosa

Miguel Araujo Carneiro Júnior

Afiliação: Universidade Federal de Viçosa

Antônio José Natali

Afiliação: Universidade Federal de Viçosa

Endereço para Correspondência: marcia.silva@ufv.br

Data Recebimento: 12-05-2008

Data Aceite: 01-08-2009

Atividade física e diabetes: uma revisão dos efeitos do exercício na cardiomiopatia

diabética

Physical activity and diabetes: a review about the effects of exercise on diabetic

cardiomyopathy

Resumo

Enquanto a cardiomiopatia diabética promove disfunção cardíaca, a atividade física regular pode melhorar a contratilidade do miocárdio. O objetivo dessa revisão foi discutir os efeitos do treinamento físico sobre a cardiomiopatia diabética. A hiperglicemia crônica resultante do diabetes mellitus, tanto em humanos quanto em modelos experimentais, causa sérios danos ao organismo, dentre eles, a cardiomiopatia. Esta patologia caracteriza-se por acúmulo de colágeno na musculatura cardíaca, distúrbios nos mecanismos reguladores da homeostasia de cálcio, redução da sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio e redução da contratilidade e da distensibilidade do miocárdio. A prática de atividade física tem sido recomendada em adição ao tratamento farmacológico com insulina e hipoglicemiantes e a modificações na dieta. O treinamento físico aumenta o metabolismo de glicose e ácidos graxos no músculo cardíaco, além de promover adaptações mecânicas e morfofisiológicas em nível celular e molecular. Tais adaptações resultam em melhora da função cardíaca, assim como da tolerância ao exercício em indivíduos diabéticos. Todavia, mais estudos são necessários para desvendar os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelos efeitos dos diferentes tipos de exercício sobre a cardiomiopatia diabética.

Palavras-chave: diabetes mellitus, exercício, miócitos cardíacos, miocárdio, cálcio

Abstract

While diabetic cardiomyopathy promotes cardiac dysfunction, regular physical activity improves the contractility of cardiac muscle. The aim of this review was to discuss the effects of physical training on diabetic cardiomyopathy. Chronic hyperglycemia inherent to diabetes mellitus in humans and in animal models causes serious damages to the organism, such as cardiomyopathy. This pathology is characterized by collagen accumulation in cardiac muscle, disturbance in the regulation of calcium homeostasis, reduction in myofilament sensitivity to calcium and impairment of myocardium contractility and compliance. Physical activity has been recommended in addition to pharmacological treatments using insulin and oral medicines and controlled diet. Physical training increases glucose and fat acid metabolism in the myocardium and promotes mechanical, physiological and morphological adaptations at cellular and molecular levels. Such adaptations result in improved cardiac function as well as exercise tolerance in diabetic people. Nevertheless, studies are needed to better understand the cellular and molecular mechanisms underlying the effects of different types of exercise upon diabetic cardiomyopathy.

Key Words: diabetes mellitus, exercise, cardiac myocytes, myocardium, calcium

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma síndrome metabólica que apresenta entre outras manifestações a hiperglicemia, contínua ou intermitente. O DM tipo I tem como causa primária a destruição auto-imune das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, ao passo que a causa do DM tipo II é a resistência das células alvo à insulina.¹

A hiperglicemia crônica advinda dessa patologia causa alterações funcionais, estruturais e metabólicas em diferentes órgãos. No miocárdio, o diabetes promove o desenvolvimento de complicações que resultam em cardiomiopatia. A cardiomiopatia diabética gera distúrbios no ritmo e na contratilidade do miocárdio que, em associação a outras alterações, prejudicam o desempenho cardíaco. Por exemplo, ratos com diabetes induzido por estreptozotocina (STZ) apresentam redução na frequência cardíaca, na variabilidade da frequência cardíaca e exibem contrações espontâneas no átrio direito.²

Na cardiomiopatia diabética, as alterações no miocárdio estão associadas a mudanças na homeostase de cálcio (Ca^{2+}), formação de tecido fibroso, aumento de ácidos graxos livres, depleção de transportadores de glicose (GLUT4), deficiência de carnitina, redução na reserva de fluxo coronariano, disfunção endotelial, microangiopatias, neuropatia autonômica (desnervação e alterações nos níveis de catecolaminas), dentre outras.²

O exercício físico, por sua vez, tem sido recomendado como tratamento não farmacológico no controle do diabetes visando minimizar as alterações estruturais e funcionais nos órgãos afetados pela doença. Assim, sugere-se que a atividade física regular seja prescrita de forma a promover benefícios fisiológicos nos indivíduos diabéticos. Os benefícios da atividade física na função cardíaca de diabéticos

incluem maior oxidação de glicose, aumento do volume de ejeção, do débito cardíaco e da extração de oxigênio, redução da pressão arterial e da viscosidade sanguínea, melhora na sensibilidade dos baroreflexos, na variabilidade da frequência cardíaca, na extensibilidade e desempenho do miocárdio, dentre outros.^{3,4}

Recentemente, alguns estudos iniciaram investigações na tentativa de esclarecer os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelos potenciais efeitos benéficos do exercício sobre a função cardíaca de diabéticos.⁵⁻⁷

Todavia, apesar dos avanços alcançados, a complexidade do fenômeno demanda mais pesquisas e discussões na comunidade científica. O objetivo dessa revisão foi, portanto, discutir os efeitos do treinamento físico sobre a cardiomiopatia diabética.

Efeitos do diabetes na função cardíaca e na homeostasia de Ca^{2+}

O acoplamento excitação-contração é um processo iniciado pela estimulação elétrica dos miócitos cardíacos através do potencial de ação. Esse processo é acompanhado por influxo de Ca^{2+} para o citosol. O Ca^{2+} é essencial na atividade elétrica cardíaca, por ser o ativador direto dos miofilamentos no processo de contração. A atividade desordenada do Ca^{2+} nos miócitos cardíacos é considerada a principal causa de disfunções contráteis e arritmias em condições patológicas.⁸

O potencial de ação possibilita a entrada de Ca^{2+} nas células cardíacas através dos canais de Ca^{2+} tipo L. A entrada do Ca^{2+} nas células estimula os receptores de rianodina tipo 2 (RyR2) presentes na membrana do retículo sarcoplasmático (RS), o que resulta em liberação do Ca^{2+} armazenado no RS, processo conhecido como liberação de Ca^{2+} induzida pelo Ca^{2+} . Há evidências de

que a liberação de Ca^{2+} do RS não é uniforme em cardiomiócitos de ratos diabéticos.⁹ A fosforilação aumentada da Ca^{2+} -calmodulina quinase 2 (CaMKII) e da proteína quinase A (PKA) pode alterar a sensibilidade dos RyR2 à ativação pelo Ca^{2+} .¹⁰ Além disso, a expressão e função dos RyR2 estão alterados no miocárdio de ratos com diabetes induzido por STZ.¹¹

A combinação da entrada de Ca^{2+} e a liberação de Ca^{2+} pelo RS provocam o aumento da sua concentração intracelular $[\text{Ca}^{2+}]_i$, permitindo a ligação do Ca^{2+} à troponina C, o que ativa o processo de contração celular. A magnitude desse evento é modulada por vários fatores, entre os quais aqueles que agem primariamente nos componentes responsáveis pelo influxo de Ca^{2+} e os relacionados a proteínas reguladores desse íon.⁸ A liberação de Ca^{2+} induzida pelo Ca^{2+} é um mecanismo inato de *feedback* positivo, entretanto, a sua cessação é essencial para o enchimento diastólico. A depleção do conteúdo de Ca^{2+} do RS e a inativação dos RyR2 são mecanismos responsáveis por essa cessação.⁸

O influxo de Ca^{2+} pode ser modulado ainda por estimulação simpática através de receptores β -adrenérgicos. A estimulação desses receptores por catecolaminas, ativa a adenilato ciclase e, concomitantemente, a formação de adenosina monofosfato cíclica (AMPc). Esse processo resulta em ativação de proteínas quinases e fosforilação de proteínas presentes no sarcolema, causando aumento no influxo de Ca^{2+} e rompimento da inibição entre moléculas de actina e miosina, o que resulta em contração dos miócitos cardíacos. Dessa forma, a combinação entre influxo de Ca^{2+} e aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_i$, seguida de sua ligação às moléculas de troponina C, possibilitam a contração do miocárdio através da ativação dos sítios de ligação das proteínas contráteis.⁸

Para que o relaxamento ocorra, a $[Ca^{2+}]_i$ deve ser reduzida, o que provocará a dissociação do Ca^{2+} da troponina C. Tal processo necessita do transporte de Ca^{2+} para fora do citosol, o que é realizado pela Ca^{2+} -ATPase do RS (SERCA 2), pelo trocador Na^+/Ca^{2+} (NCX), pela Ca^{2+} ATPase presente no sarcolema e pelo transporte de Ca^{2+} mitocondrial.⁸

Considerando a importância do Ca^{2+} no processo contrátil do miocárdio e no ciclo cardíaco, muitos autores têm investigado as alterações nas estruturas reguladoras da homeostasia de Ca^{2+} na presença de DM tipo II, alterações estas que podem contribuir para o desenvolvimento da cardiomiopatia diabética.

Nessa perspectiva, Ren e Bode¹² buscaram determinar se a disfunção cardíaca em animais geneticamente predispostos ao diabetes estava associada a alterações no acoplamento excitação-contração em nível celular. Os autores verificaram que as maiores anormalidades mecânicas em miócitos cardíacos diabéticos envolvem a diminuição da amplitude de contração, da velocidade de encurtamento e relaxamento dos miócitos cardíacos, além da diminuição da $[Ca^{2+}]_i$ de repouso e do transiente de Ca^{2+} . Esses eventos contribuem para a depressão da função mecânica dos miócitos e, conseqüentemente, para redução do rendimento cardíaco.

Em outro trabalho similar, VasANJI e colaboradores¹³ investigaram as alterações na função contrátil e no RS de miócitos cardíacos de animais tratados com frutose. Eles verificaram que as anormalidades observadas no miocárdio dos animais com resistência insulínica se devem principalmente às alterações na estrutura cardíaca e na reduzida expressão da SERCA 2, da proteína quinase dependente de AMPc e da proteína quinase dependente de Ca^{2+} nas células

cardíacas. Para esses autores, essas complicações ocorrem em estágios anteriores à manifestação do diabetes tipo II.

Para verificar a associação entre cardiomiopatia e distúrbios na sinalização de Ca^{2+} , Kim e colaboradores¹⁴ utilizaram modelo experimental de diabetes induzido por STZ. Esses autores verificaram que a depressão da função cardíaca apresentou correlação positiva com as alterações nos mecanismos responsáveis pela liberação e recaptção de Ca^{2+} pelo RS. Essas alterações no ciclo de Ca^{2+} estavam relacionadas à expressão protéica das proteínas reguladoras do Ca^{2+} nos miócitos cardíacos, onde houve diminuição da função dos RyRs, redução na expressão de SERCA 2 e NCX, além da não fosforilação da fosfolambana (PLB, proteína reguladora da SERCA 2). Para esses autores, esses são os fatores mais importantes no desenvolvimento da disfunção sistólica e diastólica na presença de cardiomiopatia diabética.

Com relação ao metabolismo da glicose e à homeostasia de Ca^{2+} , Zarain-Herzberg e colaboradores¹⁵ verificaram alterações causadas pelos distúrbios no metabolismo da glicose, com concomitante hiperglicemia e hiperinsulinemia. Os autores relataram que tais alterações afetam a função contrátil das células cardíacas através de anormalidades na homeostasia do Ca^{2+} , sendo que foram observadas mudanças nas proteínas regulatórias (SERCA 2 e NCX) e nas proteínas contráteis.

A relação entre a homeostasia de Ca^{2+} e a cardiomiopatia diabética foi investigada também por Noda e colaboradores.¹⁶ Os autores mostraram que miócitos cardíacos de animais diabéticos, quando estimulados, exibiram valores inferiores na $[\text{Ca}^{2+}]_i$, quando comparados aos animais controle. Isso indica que nos miócitos cardíacos de ratos diabéticos, os mecanismos de liberação e recaptção de Ca^{2+} estavam deficientes, o que compromete a função cardíaca.

Essas alterações foram observadas também por Lacombe e colaboradores¹⁷ em estudo usando animais com diabetes induzido por STZ. A liberação sarcoplasmática de Ca^{2+} e a amplitude de Ca^{2+} estavam reduzidas nos miócitos cardíacos em 50% e 20%, respectivamente, após a indução. No mesmo estudo, foram encontrados níveis reduzidos de SERCA 2 nos miócitos cardíacos dos animais diabéticos, quando comparados aos dos animais do grupo controle.

Alterações na contratilidade de cardiomiócitos de animais diabéticos foram observadas por Yu e colaboradores.¹⁸ A redução na contratilidade foi explicada por diminuição dos sítios de ligação de Ca^{2+} aos RyR2, o que indica redução na liberação de Ca^{2+} pelo RS. A redução desses sítios de ligação poderia explicar a diminuição de 44% da fração de encurtamento, diminuição de 58% da taxa máxima de encurtamento e de 56% da taxa máxima de relaxamento observadas nos cardiomiócitos destes animais.

Com objetivo semelhante, Bracken e colaboradores¹⁹ investigaram os efeitos do diabetes induzido por STZ no transporte de Ca^{2+} em cardiomiócitos ventriculares de ratos. Foi verificado que a amplitude do fluxo de Ca^{2+} e a amplitude de contração dessas células estavam reduzidas após a indução do diabetes. Os autores acreditam que os resultados encontrados podem ser explicados por alterações na mobilização de Ca^{2+} pelos miócitos ventriculares, assim como reduções na atividade dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e diminuições nos níveis de NCX, o que limitaria a liberação desse íon para o processo contrátil, além de aumentar sua concentração no citosol em função da recaptação reduzida.

Recentemente, Shao e colaboradores⁷ demonstraram que miócitos cardíacos de ratos com diabetes induzido por STZ apresentaram redução na velocidade de contração, aumento na frequência de *sparks* de Ca^{2+} , alteração na liberação de Ca^{2+}

pelo RS. Além disso, demonstraram que os miócitos tinham a resposta dos RyR2 à ativação pelo Ca^{2+} reduzida, a fosforilação dos RyR2 aumentada, a atividade da PKA reduzida e a atividade da CaMKII aumentada.

O aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ em cardiomiócitos, em resposta ao diabetes, poderia ser um efeito compensatório dos defeitos na sensibilidade miofibrilar a esse íon (redução), o que explicaria ainda o aumento do tempo para o pico do transiente de Ca^{2+} em cardiomiócitos de animais diabéticos.²⁰

Entretanto, estudos têm documentado que as alterações na homeostasia de Ca^{2+} apenas, não explicam o déficit contrátil na cardiomiopatia diabética. Alguns autores sugerem que o remodelamento do ventrículo esquerdo em resposta ao diabetes tenha papel crucial na disfunção contrátil.²¹

Hattori e colaboradores²² tentaram determinar quais os fatores responsáveis pela redução da expressão de NCX observada em cardiomiócitos de animais diabéticos. Eles demonstraram que os níveis de proteínas e mRNA para o NCX apresentaram redução de 30% nos cardiomiócitos dos animais diabéticos, quando comparados aos não-diabéticos. Kim e colaboradores¹⁴ analisaram os efeitos do diabetes na expressão da SERCA 2 e verificaram que as reduções na concentração de Ca^{2+} se devem, principalmente, à diminuição da afinidade da SERCA 2 pelos íons Ca^{2+} , fato que reduz a recaptação de Ca^{2+} pelo RS e aumenta a concentração citosólica desse íon. Além disso, esses autores acreditam que a diminuição da fosforilação da PLB pode ser um fator que contribui para a redução na taxa de recaptação de Ca^{2+} .

Na presença de cardiomiopatia diabética, as concentrações sistólicas e diastólicas de Ca^{2+} em miócitos cardíacos apresentaram redução de 52% e 43%, respectivamente, se comparadas às dos controles. Cardiomiócitos de animais

diabéticos apresentaram ainda prolongamento no transiente de Ca^{2+} e declínio da fase sistólica do transiente. Além disso, a liberação de Ca^{2+} induzida por cafeína foi reduzida em animais com diabetes.²³

Esses desequilíbrios na homeostasia do Ca^{2+} associados às alterações na sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} sugerem que anormalidades na recaptação e liberação de Ca^{2+} durante o ciclo contração-relaxamento de miócitos cardíacos de ratos diabéticos podem ser os principais mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de disfunções sistólicas e diastólicas no ciclo cardíaco.²⁴

As alterações acima comentadas são frequentemente associadas às cardiomiopatias nas formas de disfunções sistólicas, reduções na frequência cardíaca, elevação da pressão arterial, dilatação ventricular esquerda, diminuições da fração de ejeção, assim como aumento do colágeno no miocárdio e necrose de miócitos da cavidade ventricular esquerda. Essas disfunções reduzem a capacidade de trabalho do miocárdio e, conseqüentemente, o débito cardíaco, interferindo, dessa forma, no metabolismo de outros tecidos corporais e na capacidade aeróbica do indivíduo, quando se refere ao exercício físico.

Efeitos do exercício físico na função cardíaca e na homeostasia de Ca^{2+} em diabéticos

O treinamento físico promove adaptações cardíacas, tanto estruturais quanto funcionais, que, juntas, irão potencializar o trabalho cardíaco. Assim, muitos pesquisadores têm buscado especificar a contribuição dos diferentes componentes celulares e moleculares que contribuem para essas adaptações. Acredita-se que o treinamento físico promove benefícios na contratilidade dos miócitos cardíacos e

aumenta a sensibilidade miofibrilar ao Ca^{2+} , porém não é capaz de aumentar a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e a tensão passiva dos miócitos.^{25, 26, 27}

Estudos recentes demonstraram que o exercício altera a homeostasia de Ca^{2+} em animais normais através do aumento da expressão de proteínas reguladoras da movimentação de Ca^{2+} , como SERCA 2, PLB e da CaMKII, que participa da sensibilização do RyR2 à ativação pelo Ca^{2+} ,²⁷ porém, sem alterar a expressão de RyR2 e NCX.²⁸ Para esses autores, essas adaptações promoverão aumentos na amplitude e reduções no tempo de contração e relaxamento celular, melhorando a função cardíaca de indivíduos treinados.

As alterações do miocárdio decorrentes do diabetes levam ao desequilíbrio na mobilização e utilização de glicose pelos miócitos cardíacos. Dessa forma, o aumento na utilização de glicose pela célula tem sido descrito como mecanismo essencial no controle metabólico da doença e consequente redução nas complicações cardíacas provocadas pelo excesso de carboidrato extracelular.

Nesse sentido, a utilização de agentes medicamentosos como hipoglicemiantes e insulina para estimular o consumo de glicose pelas células ou diminuir a absorção desse carboidrato no trânsito intestinal, minimizam as alterações metabólicas nos tecidos afetados pela hiperglicemia. Além dessas formas de tratamento, tem sido bem documentado os efeitos positivos da dieta e dos exercícios físicos na melhora da utilização da glicose pelos tecidos corporais, de forma a reduzir as complicações morfofisiológicas da doença.

Pesquisadores procuram explicar os benefícios do exercício físico em minimizar as complicações cardíacas em animais e em humanos diabéticos. Os mecanismos de ação envolvidos nos potenciais benefícios do exercício sobre as complicações resultantes do diabetes não estão bem esclarecidos. Porém, os efeitos

da atividade física estão relacionados principalmente à função autonômica e à regulação da contratilidade cardíaca. O exercício físico aumentaria a função autonômica através da ativação de adrenoreceptores, com aumento da liberação de norepinefrina, o que ativaria a proteína G e a adenilato ciclase, resultando em acúmulo de AMPc e, concomitante liberação de Ca^{2+} , tendo como resultado o aumento da contratilidade cardíaca.

Bidasse e colaboradores⁵ treinaram ratos diabéticos com corrida em esteira, intensidade alta (20-25 m/min) durante três semanas, quatro semanas após a indução com STZ. Verificaram que o exercício minimizou a perda de função cardíaca em decorrência do diabetes, além de aumentar a expressão de receptores adrenérgicos β_1 , sem alterar os efeitos do diabetes na redução da expressão dos receptores β_2 ou no aumento da expressão dos β_3 .

Em relação à resposta das células beta pancreáticas ao exercício, Kiraly e colaboradores²⁹ verificaram os efeitos de 13 semanas de treinamento físico na função dessas células em animais diabéticos. Eles demonstraram que o exercício induziu aumento do número e melhora da função das células beta nos animais exercitados, quando comparados aos controles sedentários. Dessa forma, acreditam que a melhora nos níveis glicêmicos nos animais treinados podem ser devido a essa resposta adaptativa ao exercício.

Na mesma perspectiva, Paulson e colaboradores³⁰ examinaram os efeitos do treinamento com corrida em esteira em animais com diabetes induzido por STZ. Eles verificaram que o treinamento aumentou a oxidação de glicose e ácidos graxos no miocárdio, o que representa redução nos níveis de glicose e lipídios circulantes, adaptação positiva para reduzir as complicações cardíacas no diabetes.

Em ratos diabéticos, a corrida em esteira por 10 semanas aumentou a função cardíaca e a utilização de glicose pelo miocárdio³¹. Esses resultados indicam efeito positivo do exercício em prevenir a redução do metabolismo da glicose observada em células cardíacas de animais diabéticos, e também na prevenção da disfunção cardíaca em portadores de DM.

Em estudos com portadores de diabetes tipo I, Harmer e colaboradores³² verificaram que o exercício foi capaz de minimizar as complicações decorrentes da doença por aumentar a tolerância ao exercício, reduzir a desestabilização (lactato, glicogenólise/glicólise e ATP), além de aumentar a atividade de enzimas do metabolismo oxidativo.

Há evidências que o exercício pode também aumentar a utilização de glicose pelo músculo cardíaco e atenuar a redução de transportadores de glicose em miócitos cardíacos na presença de DM, além de promover o aumento da atividade da enzima citrato sintase, evidenciando, dessa forma, o efeito benéfico da atividade física no metabolismo glicolítico e oxidativo na presença de cardiomiopatia diabética.^{32,33}

Todavia, apesar desses achados, Oliveira e colaboradores³⁴ mostraram que em animais neonatais com diabetes induzido por aloxana, os efeitos do exercício na reabilitação cardíaca foram apenas parciais, no que se referem às adaptações positivas no metabolismo de ácidos graxos e glicose.

Em relação à morfologia do músculo cardíaco de animais diabéticos, Searls e colaboradores³⁵ verificaram que o treinamento físico com corrida em esteira, por nove semanas, reduziu a área citoplasmática, as alterações mitocondriais e o conteúdo de colágeno em miócitos ventriculares dos animais diabéticos, quando comparados aos controles sedentários.

Em outro estudo com animais, Loganathan e colaboradores⁴ analisaram os efeitos de nove semanas de treinamento com corrida em esteira sobre a função cardíaca de ratos com diabetes induzido por STZ. Os autores observaram que as reduções na função ventricular esquerda, no volume diastólico final, no volume de ejeção e no ciclo e débito cardíacos foram minimizadas pelo exercício. Além disso, as anormalidades na velocidade de fluxo ventricular sistólico esquerdo, na aceleração e contração cardíaca e no volume sistólico final observadas em animais diabéticos foram restauradas para níveis basais nos animais exercitados.

Além dos efeitos acima citados, o exercício regular reduz a rigidez do miocárdio presente no diabético, melhorando a complacência cardíaca, o que possibilita melhora da distensibilidade e hemodinâmica cardíaca. Tal efeito aumenta o volume diastólico final e, conseqüentemente, melhora a função cardíaca de animais diabéticos.³⁶

Com o objetivo de verificar os efeitos da intensidade do exercício equivalente à transição metabólica no metabolismo glicídico e protéico em animais diabéticos, Oliveira e colaboradores³⁷ analisaram os efeitos de seis semanas de um programa de natação na glicemia de animais com diabetes induzido por aloxana. Ao final do protocolo, os animais foram submetidos a um teste de tolerância à glicose, a um teste para verificar o limiar de lactato e à quantificação de proteínas musculares. Os resultados mostraram que a degradação protéica foi maior nos animais sedentários, comparados aos treinados, e a tolerância à glicose foi menor nos animais sedentários quando comparados aos treinados. Além disso, o estudo verificou que o limiar de lactato em animais diabéticos foi alterado pelas complicações fisiológicas e metabólicas decorrentes da patologia.

Em nível celular e molecular, poucos estudos investigaram os efeitos do treinamento físico sobre a função cardíaca em animais diabéticos e os resultados são controversos. Usando o modelo de diabetes induzido por STZ em ratos, Howarth e colaboradores⁶ aplicaram um programa de treinamento com corrida em esteira, com intensidades leve e moderada (9 e 19 m/min, ~ 30 a 60% do consumo máximo de oxigênio), com 0% de inclinação, uma semana após a indução da doença, e observaram que estes protocolos não promoveram modificações significativas no transiente de Ca^{2+} e na contratilidade de miócitos cardíacos destes animais. Mais tarde estes pesquisadores aplicaram outro programa de treinamento mais intenso (18 m/min, 5% de inclinação) em ratos diabéticos, após uma semana de indução, e observaram que o exercício prolongou o tempo para o pico de contração, mas não afetou a amplitude de contração e o transiente de Ca^{2+} em miócitos cardíacos de ratos diabéticos.³⁸ Estes resultados não são coerentes com a melhora na função cardíaca de animais diabéticos.

Entretanto, recentemente, Shao e colaboradores⁷, empregaram um programa de treinamento com corrida em esteira ainda mais intenso (25 m/min, 10% de inclinação) em ratos, três semanas após a indução do diabetes e relataram que o exercício: a) cessou a redução na contração cardíaca; b) aumentou a resposta do miocárdio a um agonista beta adrenérgico; c) atenuou o aumento dos *sparks* de Ca^{2+} ; e d) minimizou a liberação de Ca^{2+} diastólico. Além disso, o exercício atenuou a fosforilação dos RyR2, normalizou a reatividade dos RyR2 à ativação pelo Ca^{2+} e as atividades da CaMKII e PKA. Estes resultados indicam que o treinamento físico, nesta intensidade, normalizou a função dos RyR2 e da liberação de Ca^{2+} pelo RS. Estes achados são compatíveis com a melhora da função cardíaca de animais diabéticos promovida pelo exercício regular.

Embora, até onde sabemos, não haja estudos sobre os efeitos dos exercícios resistidos sobre a cardiomiopatia diabética, um programa de exercício progressivo de intensidade moderada (duas séries de 10 repetições), durante 12 semanas, resultou em significativa melhora na sensibilidade à insulina, glicemia, perfil lipídico e componente do tecido adiposo subcutâneo³⁹. Recentemente, Marcus e colaboradores⁴⁰ compararam programas de treinamento aeróbico e resistido com programa de treinamento somente aeróbico e verificaram que ambos os treinamentos causaram aumentos da taxa metabólica de repouso, reserva protéica e tolerância ao exercício, além do aumento na mobilidade funcional de indivíduos diabéticos.

Considerações finais

Esta revisão se propôs a discutir os efeitos do treinamento físico sobre a cardiomiopatia diabética. As evidências encontradas na literatura sugerem que o estado de hiperglicemia crônica presente em seres humanos e animais portadores de DM promove alterações nos miócitos cardíacos, as quais provocam disfunções sistólicas e diastólicas que, juntas, irão comprometer a função cardíaca.

Os estudos têm verificado que o exercício físico possibilita o controle metabólico no diabetes através de maior utilização de glicose e ácidos graxos pelos miócitos cardíacos, promove adaptações mecânicas, morfológicas e fisiológicas no miocárdio que contribuem para a melhora da função cardíaca, assim como melhor tolerância ao exercício em indivíduos e modelos experimentais diabéticos.

Todavia, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pela melhora da função cardíaca na presença de cardiomiopatia diabética em resposta ao treinamento físico. As investigações dos

efeitos do treinamento físico no processo de excitação-contração-relaxamento, no controle molecular do fluxo de Ca^{2+} e na contratilidade de miócitos cardíacos de portadores de diabetes são relevantes para o tratamento da cardiomiopatia diabética. Da mesma forma, estabelecer as intensidades e modelos de exercícios mais adequados para indivíduos portadores de DM também é de fundamental importância.

Referências Bibliográficas

1. Aires MM. **Fisiologia**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
2. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. **Endocr Rev** 2004; 25: 543-67.
3. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. **Med Sci Sports Exerc** 2000; 32: 1345-60.
4. Loganathan R, Bilgen M, Al-Hafez B, Zhero SV, Alenezy MD, Smirnova IV. Exercise training improves cardiac performance in diabetes: in vivo demonstration with quantitative cine-MRI analyses. **J Appl Physiol** 2007; 102: 665-72.
5. Bidasee KR, Zheng H, Shao CH, Parbhu SK, Rozanski GJ, Patel KP. Exercise training initiated after the onset of diabetes preserves myocardial function: effects on expression of beta-adrenoceptors. **J Appl Physiol** 2008; 105: 907-14.
6. Howarth FC, Almugaddum FA, Qureshi MA, Ljubisavijevic M. Effects of varying intensity exercise on shortening and intracellular calcium in ventricular myocytes from streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. **Mol Cell Biochem** 2008; 317: 161-7.
7. Shao CH, Wehrens XH, Wyatt TA, Parbhu S, Rozanski GJ, Patel KP, et al. Exercise training during diabetes attenuates cardiac ryanodine receptor dysregulation. **J Appl Physiol** 2009; 106: 1280-92.
8. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. **Nature** 2002; 415: 198-205.
9. Shao CH, Rozanski GJ, Patel KP, Bidasee KR. Dyssynchronous (non-uniform) Ca^{2+} release in myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. **J Mol Cell Cardiol** 2007; 42: 234-46.
10. Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR, Marks AR. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation regulates the cardiac ryanodine receptor. **Circ Res** 2004; 94: e61-70.

11. Bidasee KR, Nallani K, Yu Y, Cocklin RR, Zhang Y, Wang M, et al. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors/calcium-release channels. **Diabetes** 2003; 52: 1825-36.
12. Ren J, Bode AM. Altered cardiac excitation-contraction coupling in ventricular myocytes from spontaneously diabetic BB rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2000; 279: H238-44.
13. Vasanji Z, Cantor EJ, Juric D, Moyen M, Netticadan T. Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. **Am J Physiol Cell Physiol** 2006; 291: C772-80.
14. Kim HW, Ch YS, Lee HR, Park SY, Kim YH. Diabetic alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and phospholamban protein expression. **Life Sci** 2001; 70: 367-79.
15. Zarain-Herzberg A, Yano K, Elimban V, Dhalla NS. Cardiac sarcoplasmic reticulum Ca⁽²⁺⁾-ATPase expression in streptozotocin-induced diabetic rat heart. **Biochem Biophys Res Commun** 1994; 203: 113-20.
16. Noda N, Hayashi H, Miyata H, Suzuki S, Kobayashi A, Yamazaki N. Cytosolic Ca²⁺ concentration and pH of diabetic rat myocytes during metabolic inhibition. **J Mol Cell Cardiol** 1992; 24: 435-46.
17. Lacombe VA, Viatchenko-Karpinski S, Terentyev D, Sridhar A, Emani S, Bonagura JD, et al. Mechanisms of impaired calcium handling underlying subclinical diastolic dysfunction in diabetes. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2007; 293: R1787-97.
18. Yu Z, Tibbits GF, McNeill JH. Cellular functions of diabetic cardiomyocytes: contractility, rapid-cooling contracture, and ryanodine binding. **Am J Physiol** 1994; 266: H2082-9.
19. Bracken N, Howarth FC, Singh J. Effects of streptozotocin-induced diabetes on contraction and calcium transport in rat ventricular cardiomyocytes. **Ann N Y Acad Sci** 2006; 1084: 208-22.
20. Howarth FC, Qureshi MA. Characterisation of ventricular myocyte shortening after administration of streptozotocin (STZ) to neonatal rats. **Arch Physiol Biochem** 2001; 109: 200-5.
21. Zhang L, Cannell MB, Phillips AR, Cooper GJ, Ward ML. Altered calcium homeostasis does not explain the contractile deficit of diabetic cardiomyopathy. **Diabetes** 2008; 57: 2158-66.
22. Hattori Y, Matsuda N, Kimura J, Ishitani T, Tamada A, Gando S, et al. Diminished function and expression of the cardiac Na⁺-Ca²⁺ exchanger in diabetic rats: implication in Ca²⁺ overload. **J Physiol** 2000; 527: 85-94.

23. Lagadic-Gossmann D, Buckler KJ, Le Prigent K, Feuvray D. Altered Ca²⁺ handling in ventricular myocytes isolated from diabetic rats. **Am J Physiol** 1996; 270: H1529-37.
24. Singh J, Chonkar A, Bracken N, Adeghate E, Latt Z, Hussain M. Effect of streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus on contraction, calcium transient, and cation contents in the isolated rat heart. **Ann N Y Acad Sci** 2006; 1084: 178-90.
25. Natali AJ, Wilson LA, Peckham M, Turner DL, Harrison SM, White E. Different regional effects of voluntary exercise on the mechanical and electrical properties of rat ventricular myocytes. **J Physiol** 2002; 541: 863-75.
26. Cazorla O, Ait Mou Y, Goret L, Vassort G, Dauzat M, Lacampagne A, et al. Effects of high-altitude exercise training on contractile function of rat skinned cardiomyocyte. **Cardiovasc Res** 2006; 71: 652-60.
27. Kemi OJ, Ellingsen O, Ceci M, Grimaldi S, Smith GL, Condorelli G, et al. Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca²⁺ cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. **J Mol Cell Cardiol** 2007; 43: 354-61.
28. Delgado J, Saborido A, Moran M, Megias A. Chronic and acute exercise do not alter Ca²⁺ regulatory systems and ectonucleotidase activities in rat heart. **J Appl Physiol** 1999; 87: 152-60.
29. Kiraly MA, Bates HE, Kaniuk NA, Yue JT, Brumell JH, Matthews SG, et al. Swim training prevents hyperglycemia in ZDF rats: mechanisms involved in the partial maintenance of beta-cell function. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2008; 294: E271-83.
30. Paulson DJ, Mathews R, Bowman J, Zhao J. Metabolic effects of treadmill exercise training on the diabetic heart. **J Appl Physiol** 1992; 73: 265-71.
31. Broderick TL, Poirier P, Gillis M. Exercise training restores abnormal myocardial glucose utilization and cardiac function in diabetes. **Diabetes Metab Res Rev** 2005; 21: 44-50.
32. Harmer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, Hunter SK, Ruell PA, Naylor JM, et al. Sprint training increases muscle oxidative metabolism during high-intensity exercise in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2008; 31: 2097-102.
33. Hall JL, Sexton WL, Stanley WC. Exercise training attenuates the reduction in myocardial GLUT-4 in diabetic rats. **J Appl Physiol** 1995; 78: 76-81.
34. Oliveira CA, Luciano E, de Mello MA. The role of exercise on long-term effects of alloxan administered in neonatal rats. **Exp Physiol** 2005; 90: 79-86.

35. Searls YM, Smirnova IV, Fegley BR, Stehno-Bittel L. Exercise attenuates diabetes-induced ultrastructural changes in rat cardiac tissue. **Med Sci Sports Exerc** 2004; 36: 1863-70.
36. Woodiwiss AJ, Kalk WJ, Norton GR. Habitual exercise attenuates myocardial stiffness in diabetes mellitus in rats. **Am J Physiol** 1996; 271: H2126-33.
37. Oliveira CA, Luciano E, Marcondes MC, de Mello MA. Effects of swimming training at the intensity equivalent to aerobic/anaerobic metabolic transition in alloxan diabetic rats. **J Diabetes Complications** 2007; 21: 258-64.
38. Howarth FC, Almagaddum FA, Qureshi MA, Ljubisavljevic M. The effects of heavy long-term exercise on ventricular myocyte shortening and intracellular $Ca^{(2+)}$ in streptozotocin-induced diabetic rat. **J Diabetes Complications** 2009; doi:10.1016/j.jdiacomp.2009.03.001, *article in press*.
39. Misra A, Alappan NK, Vikram NK, Goel K, Gupta N, Mittal K, et al. Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2008; 31: 1282-7.
40. Marcus RL, Smith S, Morrell G, Addison O, Dibble LE, Wahoff-Stice D, et al. Comparison of Combined Aerobic and High-Force Eccentric Resistance Exercise With Aerobic Exercise Only for People With Type 2 Diabetes Mellitus. **Phys Ther** 2008; 88:1345-54.