



ARTIGO ORIGINAL

Efeitos do exercício físico na disfunção endotelial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Effects of exercise on endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus

Carina Gabriela Correa ¹, Glaycon Michels ², Juliano Córdova Vargas ¹, Marcelo Fernando Ronsoni ³

Resumo

A disfunção endotelial é definida como sendo o conjunto de alterações encontradas na interface entre os elementos sanguíneos e os tecidos adjacentes. A disfunção endotelial é estudada em diversas condições, como aterosclerose, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HAS), hipercolesterolemia, entre outras. Esta revisão tem como objetivo descrever quais as evidências existentes, e/ou teorias propostas sobre a disfunção endotelial no contexto do diabetes mellitus tipo 2, contemplando não só a sua interferência na gênese da disfunção endotelial, como também sua relevância para o tratamento e até mesmo prevenção desta lesão, que sinaliza o início de muitas mazelas cardiovasculares dos pacientes com diabetes. Os mecanismos pelos quais o diabetes contribui para a disfunção endotelial não estão totalmente elucidados, mas é provável que a hiperglicemia seja um insulto importante para sua ocorrência. As concentrações de óxido nítrico derivado do endotélio (e-NO) muitas vezes têm sido descritas como normal nos pacientes diabéticos euglicêmicos, com tratamento otimizado, e com programas de exercício físico regular, porém, no estado hiperglicêmico a sua degradação e função se encontram alteradas. O conceito de disfunção endotelial como um mediador potencial para um aumento de risco de complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 é bastante difundido na literatura, sendo que a restauração ou manutenção da função endotelial a partir de medidas não farmacológicas, principalmente pelo efeito do exercício físico, são aventadas como bastante importantes no desfecho final destes pacientes.

Descritores: Exercício físico. Diabetes mellitus tipo 2. Disfunção endotelial.

Abstract

Endothelial dysfunction is defined as the set of changes found in the interface between blood elements and the surrounding tissues. Endothelial dysfunction is studied under various conditions such as atherosclerosis, diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, among others. This review intends to describe the existing evidence and / or proposed theories about endothelial dysfunction in the context of type 2 diabetes mellitus, covering not only its interference in the genesis of endothelial dysfunction, as well as their relevance to the treatment and even prevention to this lesion that signals the beginning of many ills of cardiovascular patients with diabetes. The mechanisms by which diabetes contributes to endothelial dysfunction are not fully elucidated, but it is likely that hyperglycemia is a major insult to their occurrence. The concentrations of endothelium-derived nitric oxide have often been described as normal in the euglycemic diabetic patients with optimal treatment and programs of regular exercise, but in the hyperglycemic state, their degradation and function are altered. The concept of endothelial dysfunction as a potential mediator for increased risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus is widespread in the literature, and restoration or maintenance of endothelial function from non-pharmacological measures, especially the effect of exercise physical, are suggested as very important in the ending outcome of these patients.

Key words: Exercise. Diabetes mellitus. Endothelial dysfunction.

1. Residentes em Clínica Médica do Hospital Universitário – UFSC. Florianópolis/SC.
2. Médico Especialista em Medicina do Esporte do Instituto Dr. Glaycon Michels.
3. Médico Endocrinologista do Hospital Universitário – UFSC. Florianópolis/SC.

Introdução

Até poucos anos atrás, o endotélio foi visto como uma barreira inerte aos componentes sanguíneos. Entretanto, as novas evidências mostram que o endotélio é uma interface biologicamente ativa entre o sangue e os outros tecidos, modulando o crescimento, hemostasia e inflamação em todo o sistema circulatório.

A disfunção endotelial (DE) é descrita como sendo o conjunto de alterações encontradas nessa interface entre os elementos sanguíneos e os tecidos adjacentes. Diversas são as condições patológicas em que a DE tem sido estudada, sendo a mais importante a resposta inflamatória excessiva e fibroproliferativa ao número de insultos ao endotélio vascular encontrados no desenvolvimento da aterosclerose. Outras condições são: diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca, tabagismo e envelhecimento¹.

Ainda não está claro na literatura qual é a participação independente de cada condição acima descrita, visto que a maioria dos pacientes possuem mais de uma condição concomitante. Assim, esta revisão tem como objetivo descrever quais as evidências existentes, e/ou teorias propostas na fisiopatogenia da disfunção endotelial encontrada nos pacientes com DM. A partir de então, buscar a relação da atividade física neste contexto de função endotelial prejudicada. Para isso, procurou-se nas bases de dados do pubmed e medline, os artigos que continham as seguintes palavras: diabetes mellitus (DM), atividade física, função e disfunção endotelial. A busca foi realizada na língua portuguesa e inglesa, e foram selecionados artigos a partir do ano de 2.000 até os dias atuais, com predominância dos últimos 5 anos.

Função endotelial

O endotélio não possui apenas a função estática de membrana divisora. Em condições basais, sua principal função é manter um estado de relativo relaxamento dos vasos sanguíneos¹.

Os vasos respondem às diversas formas de stress. Os estímulos físicos locais promovidos ao endotélio promovem uma reposta ao tensionamento pelo mesmo, resultando em um relaxamento relativo compensatório. As forças de cisalhamento promovem a chamada vasodilatação mediada por fluxo, que pode ser medida através de métodos específicos e, a partir disso, mensurar a função endotelial¹.

As respostas endotélio dependente são mediadas pela liberação por parte do endotélio de óxido nítrico (NO), que é sintetizado através da enzima óxido nítrico

sintetase endotelial, a partir do aminoácido L-arginina². O NO derivado do endotélio (e-NO) regula o tônus vascular através de uma ação dilatadora sobre as células vasculares do músculo liso que dependem da ativação de guanilato ciclase e estimula a geração de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), o qual, por sua vez, leva a uma diminuição nos níveis intracelulares de Ca⁺⁺, resultando em um relaxamento do músculo liso e vasodilatação³.

O papel do (e-NO) mediando as propriedades anti-ateroscleróticas foi revelado por estudos in vitro e in vivo. Estes demonstram que o NO: (1) Inibe a adesividade e migração de leucócitos, o primeiro indicador morfológico de aterosclerose; (2) Reduz a permeabilidade endotelial para macromoléculas e lipoproteínas, assim diminuindo o acúmulo subendotelial de LDL colesterol e subsequente formação de células espumosas; (3) Inibe a proliferação das células musculares lisas vasculares; (4) Contribui para a vasodilatação dos vasos coronários durante demanda metabólica aumentada; (5) Inibe a adesividade e agregação plaquetária, a via final comum mediando as síndromes vasculares agudas².

Outras funções atribuíveis ao endotélio são a participação na modulação inflamatória, na coagulação e fibrinólise, e no processo de agregação plaquetária. Ainda, as células endoteliais possuem a função de produzir substâncias vasoconstritoras e promotoras de crescimento celular por estimular a proliferação das células musculares lisas. Entre estas substâncias encontramos a endotelina-1, angiotensina II, tromboxano A2 e prostaglandina A2⁴.

Outros marcadores também encontrados em seu estado alterado no processo de disfunção endotelial são a proteína C reativa (PCR), o fator von Willebrand, a trombomodulina, a selectina-E, as moléculas de adesão intracelular, as molécula de adesão à célula vascular, o fator de necrose tumoral alfa, o inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1, o ativador do tecido do plasminogênio e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)⁵.

Função endotelial e DM

Pacientes com DM, principalmente os pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), possuem com frequência diversos fatores de risco cardiovasculares interligados, que por si só contribuem em diferentes graus para a disfunção endotelial. Além disso, estudos clínicos que descreveram a atividade da (e-NO) em pacientes diabéticos apresentaram resultados conflitantes, sendo aventada a interferência da existência ou não da microalbuminúria, uma vez que o estado inicial de lesão renal, também tem sido descrito como uma progressão da disfunção endotelial. Apesar destas contro-

vérsias, é claro o conceito de disfunção endotelial como um mediador potencial para um aumento de risco de complicações cardiovasculares em pacientes com DM1.

Os mecanismos pelos quais o DM contribui para a disfunção endotelial não estão totalmente elucidados, mas é provável que a hiperglicemia seja um insulto importante. As concentrações de (e-NO) muitas vezes tem sido descritas como normais nos pacientes diabéticos, porém, através do estado hiperglicêmico, a sua degradação e função se encontram alteradas⁶. Estas alterações induzidas pela hiperglicemia podem ser atribuíveis ao seu estímulo sobre o estresse oxidativo celular, levando a todas as consequências danosas do aumento dos radicais livres e dos produtos da glicação avançada⁶. Ainda, a insulina possui papel tanto vasodilatador, endotélio dependente através da liberação de óxido nítrico, como vasoconstritor, estimulando o sistema nervoso simpático e liberando endotelina-1⁷.

Pacientes com DM2 estão sob maior risco de desenvolver complicações decorrentes das lesões da micro e macroangiopatia instalada. Ainda, muitos dos processos fisiopatológicos das lesões associadas ao estado hiperglicêmico envolvem a disfunção do endotélio vascular. Com isso, a restauração ou manutenção da função endotelial tem sido descrita a partir de medidas não farmacológicas, principalmente pelo efeito do exercício físico. Por outro lado, a ação do tratamento farmacológico sobre o endotélio também está bastante evidente na literatura, como o uso de hipolipemiantes orais (estatinas), antioxidantes (como a vitamina C), estrógeno, bloqueadores dos canais de cálcio, L-arginina e outros⁸.

Dessa forma, os possíveis benefícios do exercício para os pacientes com diabetes tipo 2 são muitos, e atualmente se destaca a importância dos programas a longo prazo, não só no tratamento, como também na prevenção do DM2². Os principais efeitos metabólicos do exercício nestes pacientes seriam: controle glicêmico, prevenção de doença cardiovascular, controle da dislipidemia, melhor controle pressórico, influência na fibrinólise, redução de danos quanto à obesidade e até mesmo prevenção do DM2⁹.

Estudos recentes demonstraram que a prática de exercícios na intensidade moderada, três a quatro vezes por semana, por períodos de trinta a sessenta minutos têm representado uma redução de 10 a 20 % do valor basal de hemoglobina glicada nos pacientes com diabetes tipo 2, ou mesmo naqueles com resistência aumentada à insulina⁹. O exercício físico regular também tem demonstrado ser efetivo na redução dos níveis de triglicérides, VLDL, assim como é relevante o seu papel na redução dos níveis pressóricos do indivíduo¹⁰.

Marcadores inflamatórios estão significativamente aumentados no DM2, sendo que a atividade física foi capaz de reduzir estes marcadores através da diminuição da produção de adipocitocinas e diminuição da liberação de citocinas do músculo esquelético¹¹. Exercícios combinados (aeróbicos e resistência) possuem efeito anti-inflamatório maior comparado a exercícios isolados¹¹. Além disso, a atividade física também reforçou a atividade dos antioxidantes endógenos resultando em uma diminuição do estresse oxidativo², efeito também observado em pacientes com tolerância diminuída à glicose¹².

Outrossim, muitos pacientes com DM2 apresentam uma atividade fibrinolítica prejudicada associada a níveis aumentados do inibidor da ativação do plasminogênio tecidual, sendo que os estudos sugerem que há uma relação positiva entre a atividade aeróbica e fibrinólise¹⁰.

Larsen et al., em um estudo comparativo entre diabéticos tipo 2, averiguaram a glicemia desses antes e depois do exercício físico, sendo que se observou um decréscimo importante nos valores glicêmicos e melhora da insulinemia após se exercitarem. Alterações hormonais que se dão após o exercício resultam num efeito hipoglicemiante via sinalização de receptores de membrana, de forma independente da ação da insulina, que costuma estar reduzida pelas catecolaminas liberadas durante o exercício¹³.

Silva e Lima submeteram diabéticos tipo 2 a um programa de exercícios físicos aeróbicos e resistidos combinados, por um período de dez semanas e obtiveram reduções nos percentuais de hemoglobina glicada, glicemia de jejum, frequência cardíaca de repouso e índice de massa corporal¹⁴.

Sallam et al. submeteram camundongos diabéticos e controles a exercícios físicos de intensidade moderada. Em seis semanas, houve redução significativa do peso corporal, níveis plasmáticos de proteína C reativa e melhora da função endotelial¹⁵. Sallam e Moien-Afshari verificaram que após duas semanas de atividade física houve melhora da função endotelial (avaliada por miógrafo) sem, entretanto, redução do peso ou PCR. Já após seis semanas de exercício, houve melhora tanto da função endotelial quanto do peso e níveis de PCR^{16, 17}. Outro trabalho com camundongos também mostrou que o exercício físico melhorou a função endotelial em diabéticos tipo 2 através de duas vias: a adiponectina dependente e independente. Esta melhora é devida aos efeitos do exercício físico na inibição da inflamação e estresse oxidativo (via dependente), bem como melhora o desempenho da enzima antioxidante (via independente)¹⁸.

Novos estudos ainda demonstram que o exercício físico melhora a disfunção endotelial independentemente do controle glicêmico, ou sensibilidade à insulina nos pacientes com DM2¹⁹. Em estudo de Okada, foram avaliados 31 pacientes com DM2, sendo que 21 destes foram submetidos à atividade física, tanto aeróbica como exercícios de resistência. Após 3 meses, houve melhora da função endotelial nos pacientes submetidos à atividade física. A HbA1C reduziu em ambos os grupos. Após 2 anos, foi notado maior registro de eventos cardiovasculares no grupo sedentário¹⁹.

Melhora da disfunção endotelial coronariana também foi notada em pacientes submetidos à terapia combinada com foco no exercício físico²⁰. Os efeitos benéficos de três meses de exercício persistem por vinte e quatro meses na redução de eventos cardiovasculares¹³. A atividade física parece não exercer efeitos tão significativos em pacientes com função endotelial preservada²¹.

Os exercícios que são recomendados para estes pacientes seriam aqueles com característica aeróbica como caminhar, nadar, correr e andar de bicicleta, com frequência de três a quatro vezes por semana, duração de vinte a sessenta minutos, não devendo ultrapassar 85% da velocidade máxima de oxigênio (VO₂ máxima), podendo este controle de intensidade ser feito com base na percepção subjetiva do esforço (PSE)^{14,15}.

Silva et al. avaliaram a relação entre intensidade da atividade física e função endotelial. Neste estudo, 10 pacientes foram submetidos a exercícios aeróbicos de alta intensidade (80% da frequência cardíaca máxima), 10 pacientes a atividades de baixa intensidade (55% frequência cardíaca máxima) e 10 pacientes permaneceram no grupo controle. A função endotelial foi avaliada através de uma ultrassonografia da artéria braquial. Após seis semanas, foi demonstrado que o treinamento aeróbico de alta intensidade, melhorou a capacidade funcional e a resposta vasodilatadora dependente do endotélio nos pacientes com DM2 e síndrome metabólica²².

Por outro lado, a associação de exercícios aeróbicos e resistidos com cargas baixas parece proporcionar uma maior aptidão física, culminando em melhora da aptidão cardiorrespiratória, melhora da força e resistência muscular, o que permite a otimização do exercício, bem como do benefício por este gerado. Desta forma, a proteção do endotélio seria otimizada¹⁰.

Discussão

Numerosos estudos experimentais têm demonstrado que o exercício físico é capaz de restaurar e melhorar a função endotelial. Diante de seu efeito vasodilatador

e sobre os fatores de risco, tornou-se insustentável a hipótese de tratamento da doença arterial coronariana e de seus desfechos sem a inclusão do exercício físico. Estudos demonstraram que exercícios em alta intensidade por pelo menos cinco vezes por semana, por um ano, proporcionaram melhora da perfusão miocárdica e da função do ventrículo esquerdo, assim como maior resposta à insulina, com redução da resistência à glicose; bem como melhora no perfil lipídico¹⁴. Ainda, a relação entre exercícios intensos e aumento no consumo de oxigênio, com consequente aumento na formação de radicais livres, também é discutida^{23,24}.

No caso do DM2, está bem estabelecido que os altos níveis glicêmicos, assim como a hiperinsulinemia e até mesmo a resistência à insulina, fazem com que as propriedades fisiológicas do endotélio se percam, ou ao menos estejam prejudicadas, o que implica dizer que o exercício físico seria de essencial importância para que se mantenha, ou mesmo se otimize as propriedades do endotélio saudável e assim prevenir ou ainda atenuar as temidas lesões que culminam com a doença arterial coronariana, por exemplo, muito comum nos pacientes diabéticos^{9,13,23}.

Ainda, exercícios moderados são conhecidos como estimuladores da liberação de ON; diante disso, o exercício físico regular pode ser considerado como "protetor" contra doenças cardiovasculares. Como o endotélio vascular é constantemente exposto a vários estresses químicos e mecânicos, as células endoteliais possuem uma variedade de defesas, entretanto o desenvolvimento de várias doenças associadas ao sistema cardiovascular pode ultrapassar essas defesas, causando danos estruturais e subsequente falha na função. A complexidade e a importância do endotélio vascular na doença sugerem que múltiplos processos estão envolvidos com as adaptações endoteliais ao exercício^{10, 13}.

Assim sendo, é notável dizer que o exercício físico de intensidade moderada, principalmente aeróbico, poderia estar relacionado como importante modalidade no tratamento dos pacientes com DM2, por preservar e manter a função endotelial e produção de óxido nítrico, assim permitindo que as lesões micro e macrovasculares do diabetes tipo 2 sejam atenuadas ou até mesmo prevenidas. O controle glicêmico também se mostra fundamental no controle da função endotelial a longo prazo²⁵. Além disto, há de se destacar a importância do exercício no seu impacto em termos de bem estar físico e mental, até mesmo pela própria liberação de endorfinas, como também pelas mudanças de auto imagem que o mesmo proporciona²³.

Entretanto, deve-se ressaltar como limitação desta

revisão, o reduzido número de fontes bibliográficas que fazem a abordagem direta, estabelecendo uma relação causal entre o exercício físico e suas influências sobre todos os marcadores endoteliais aqui citados, suas implicações e o quanto sua ação tem efeito terapêutico e preventivo nos pacientes com DM2, ficando como sugestão de complementação para o presente artigo.

Referências

- Mohler III ER. Endothelial dysfunction. Uptodate 19.7. Last literature review: 2011. (www.uptodate.com).
- Brinkmann C, Schwinger RH, Brixius K. Physical activity and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: the role of nitric oxide and oxidative stress. *Wien Med Wochenschr.* 2011 Sep;161(17-18):455.
- Goligorsky MS, Chen J, Brodsky S. Workshop:endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide. *Hypertension* 2001;37(2 Part 2):744-8.
- Silva CA, Ribeiro JP, Manfroi WC. Endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes mellitus: effects of exercise. *Rev. HCPA* 2004; 24(2/3):28-37.
- Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *Am J Pathol* 2003;162(1):303-12.
- Wajchenberg BL. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(5): 514-19.
- Tousoulis D, Tsarpalis K, Cokkinos D, Stefanadis C. Effects of insulin resistance on endothelial function: possible mechanisms and clinical implications. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Sp;10(10):834-42.
- Huebschmann AG, Kohrt WM, Regensteiner JG. Exercise attenuates the premature cardiovascular aging effects of type 2 diabetes mellitus. *Vasc Med.* 2011 Oct;16(5):378-90.
- Wajchenberg LB. Disfunção endotelial no diabetes tipo 2. *Arq Bras de endocrinologia Metabolica* 2002; 46(5): 514-9.
- Vancini R. L, Lira C. A. B, Aspectos gerais do Diabetes Mellitus e exercício, Universidade Federal de São Paulo, centro de estudos de medicina do exercício 2004.
- Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetol.* 2011 Sep;48(3):183-9.
- Kasmay O, Ergen N, Bilsel S. Diet-supported aerobic exercise reduces blood endothelin-1 and nitric oxide levels in individuals with impaired glucose tolerance. *J Clin Lipidol.* 2010 Sep-Oct;4(5):427-34.
- Beneti M. Treinamento aeróbico de alta intensidade aumenta resposta vasodilatadora arterial, dependente e independente do endotélio, em pacientes com doença arterial coronariana (tese). Porto alegre:UFRGS; 2005.
- Silva C.A., Lima W.C., Efeitos Benéficos do Exercício Físico no controle Metabólico do Diabetes Mellitus tipo 2 à Curto Prazo, *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2002 (46) 550-6.
- Nada S, Khazaei M, and Laher I. Effect of moderate-intensity exercise on plasma c-reactive protein and endothelial function in type 2 diabetic mice. *Hindawi Publishing Corporation.* Volume 2010, Article ID 149678, 7 pages.
- Sallam N, Khazaei M, Laher I. Effect of moderate-intensity exercise on plasma C-reactive protein and aortic endothelial function in type 2 diabetic mice. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:149678.
- Moién-Afshari F. et al. Exercise restores endothelial function independently of weight loss or hyperglycaemic status in db/db mice. *Diabetologia.* 2009 Jan;52(1):181.
- Lee S, Park Y, Zhang C. Exercise training improves endothelial function via adiponectin-dependent and independent pathways in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 Aug; 301 (2): H306-14.
- Okada S, et al. Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Throm.* 2010 Aug 31;17(8):828-33.
- Sixt S, Beer S, Bluher M, Korff N, Peschel T, Sonnabens M. Long-but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2010 Jan;31(1):112-9.
- Sonne MP, Scheede-Bergdahl C, Olsen DB, Hojbjerg L, Alibegovic, Nielsen NB, Dela F. Effects of physical training on endothelial function and limb blood flow in type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007 Oct;32(5):936-41.
- Silva CA, Ribeiro JP, Canto JC, Silva RE, Silva Junior JB, Botura E, Malschitzky Ma. High-intensity aerobic training improves endothelium-dependent vaso-

dilation in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Feb; 95(2):237-45.

23. Arsa G. et cols. Diabetes Mellitus tipo 2: Aspectos Fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. *Rev. Bras.Cineatropom. Desempenho Hum* 2009, 11(1); 103-11.
24. McCulloch D.K., Effects of exercise in diabetes Mellitus in Adults. UpToDate 2011. (www.uptodate.com).
25. Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, Vulikh E, Zimet PZ, Shaw JE. Improved endothelial function following a 14-month resistance training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Mar;79(3):405-11.

Endereço para correspondência

Endereço: Rua Romualdo de Barros, 997, Bloco 02, apto 203, - Carvoeira. - Florianópolis- SC
E-mail: jcvmed322000@yahoo.com.br