

INGESTÃO DE CARBOIDRATO E METFORMINA ASSOCIADOS AO EXERCÍCIO

CARBOHYDRATE AND METFORMIN INTAKE ASSOCIATED WITH EXERCISE

Sara Kely Learsi da Silva Santos Alves¹

Adriano Eduardo Lima Silva²

Gustavo Gomes de Araujo³

RESUMO

Estudos apontam que a ingestão de carboidrato (CHO) não provoca efeitos ergogênicos em exercícios anaeróbios. Outros autores afirmam que o CHO pode ser uma importante fonte energética em atividades intensas e de curta duração. A metformina é utilizada por diabéticos como um anti-hiperglicemiante oral, diminuindo a produção da glicose hepática e aumentando a captação periférica de glicose. A metformina tem sido associada ao exercício físico, na intenção de maximizar os seus efeitos. Este artigo apresenta uma revisão sistemática, com objetivo investigar os efeitos da ingestão de carboidrato sobre a capacidade anaeróbia e os efeitos da combinação da metformina com o exercício. Foi concluído que a suplementação e dietas com alto teor de CHO de forma crônica contribuem para a melhoria da capacidade anaeróbia e conseqüentemente do desempenho anaeróbio. A combinação de metformina com exercício não apresenta risco de hipoglicemia.

PALAVRAS-CHAVE: Glicemia; Diabetes; Desempenho.

ABSTRACT

Studies indicate that carbohydrate ingestion (CHO) causes no ergogenic effects in anaerobic exercises. Other authors claim that CHO can be an important energy source for intense and short duration activities. Metformin is used by diabetics as an oral anti-hyperglycemic, decreasing the hepatic glucose production and increasing peripheral glucose uptake. Metformin has been associated with physical exercise, intending to maximize its effects. This article presents a systematic review, in order to investigate the effects of carbohydrate ingestion on anaerobic capacity and the effects of the combination of metformin with exercise. It was concluded that supplementation and diets with high content of CHO in a chronic form contribute to

¹ Nutrição e Desenvolvimento Fisiológico – Universidade Federal de Alagoas

² Professor Doutor do Programa de Pós-graduação em Nutrição - Universidade Federal de Alagoas

³ Professor do Departamento de Educação Física e Programa de Pós-graduação em Nutrição - Universidade Federal de Alagoas.

the improvement of anaerobic capacity and consequently anaerobic performance.
The combination of metformin with exercise presents no risk of hypoglycemia.

KEYWORDS: Blood Glucose, Diabetes; Performance.

INTRODUÇÃO

A ingestão de CHO pode ser administrada na dieta (HARGREAVES et al., 1996; MCMURRAY et al., 1991; LANGFORT et al., 1997) ou como forma de suplementação, sendo realizadas antes (BALL et al., 1995; LEE et al., 2011) e/ou durante (HAFF et al., 2001) o exercício. Afirma-se que o CHO pode ser uma importante fonte energética em atividades intensas e de curta duração quando administrado em altas concentrações (MITCHELL et al., 1989; JEUKENDRUP, 2004). No entanto, apesar da maioria dos estudos relatarem que a suplementação com carboidrato é uma estratégia nutricional importante para melhora do desempenho esportivo em provas de longa duração, ainda não está totalmente elucidado os efeitos dessa intervenção na aptidão anaeróbia.

A metformina reduz a glicemia por meio da: (1) inibição da gliconeogênese e glicogenólise, e estimulação da glicogênese no fígado (2) aumento da captação de glicose na musculatura esquelética provocando rápida redução da glicemia plasmática (BAILEY & TURNER, 1996). A ingestão de metformina tem sido associada ao exercício físico, com o objetivo de maximizar os efeitos do fármaco na diminuição dos níveis de glicose (BORST; SNELLEN, 2001; RYNDERS et al., 2011). Chien et al. (2011), relataram que o exercício realizado antes da ingestão de metformina potencializa a sua depuração, ou seja, a capacidade dos rins em retirar, por meio da filtração, a metformina da corrente sanguínea, evitando riscos de acidose láctica. A acidose láctica é uma condição causada pelo acúmulo de ácido láctico no corpo e ocorre por um distúrbio no equilíbrio ácido-base. De forma geral, ela pode ocorrer pela redução na oferta de oxigênio na célula, prejudicando a oxidação do NADH em NAD⁺ pela mitocôndria, que por sua vez, favorece a conversão do piruvato em ácido láctico, contribuindo para seu acúmulo na circulação (ROCHA, 2009). O uso de alguns fármacos, como metformina, também podem contribuir para acidose láctica, se o indivíduo apresentar complicações renais, dificultando a taxa de excreção desta substância e assim, provocando acidemia. O estudo de Chien et al. (2011), mostrou que o exercício pode representar uma abordagem potencial para diminuir este efeito colateral da metformina.

Além dos mecanismos de ação da metformina já citados, a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) também é um possível alvo da ação da metformina (MUSI et al., 2002; ZOU et al., 2004). Esta enzima é estimulada pelo exercício físico e é

ativada pelo aumento da razão AMP/ATP (HARDIE et al., 2003). Acredita-se que por meio da ativação da AMPK pela metformina ocorrem a translocação do GLUT4 do sarcoplasma para membrana da célula muscular (JÚNIOR et al., 2007), possibilitando a captação de glicose pelo músculo esquelético.

Desse modo, este artigo apresenta uma revisão sistemática, tendo como objetivo, investigar os efeitos da suplementação de carboidrato sobre a aptidão anaeróbia, e verificar a associação da ingestão de metformina com o exercício.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática sobre carboidrato, capacidade anaeróbia e metformina por meio de artigos indexados no PubMed. Foram utilizadas as palavras-chave: “carbohydrate and anaerobic capacity”, “carbohydrate and maximal accumulated oxygen deficit”, “carbohydrate and anaerobic exercise” e “metformin and exercise”. Quanto aos critérios adotados para a inclusão neste estudo foram utilizados artigos em inglês, com tema adequado ao proposto neste trabalho, com a amostra composta por seres humanos do sexo masculino para as pesquisas relacionadas ao carboidrato, enquanto para as pesquisas relacionadas à metformina não foram realizadas seleções quanto à amostra. Os artigos que não obedeceram a esses critérios, não foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas buscas realizadas, foram encontrados 135 artigos considerando as palavras-chave “carbohydrate and anaerobic capacity”, 2 estudos com “carbohydrate and maximal accumulated oxygen deficit”, 366 pesquisas obtidas com as palavras-chave “carbohydrate and anaerobic exercise” e 639 estudos com as palavras-chave “metformin and exercise”. No entanto, ao analisar os títulos, resumos e após a leitura dos artigos, apenas 7 estudos relacionados ao carboidrato e capacidade anaeróbia adequaram-se aos critérios adotados para este estudo. Enquanto que 5 pesquisas sobre metformina e exercício foram adequadas para a presente revisão. Para melhor ilustração, as tabelas 1 e 2 apresentam uma síntese dos resultados encontrados sobre carboidrato e aptidão anaeróbia e metformina associada ao exercício físico, respectivamente.

Tabela 1: Representação dos estudos que analisaram a ingestão de carboidrato como recurso ergogênico para o desempenho anaeróbio.

AUTOR (ANO)	ADMINISTRAÇÃO DE CHO	TESTE	EFEITO SIGNIFICATIVO
McMurray et al., (1991)	Pré-dietas vs Pós-dietas (7 d): Alto CHO (75% CHO, 15% gordura e 10% proteína) Normal (50% CHO, 30% gordura e 20% proteína)	Wingate	Mesmo com restrição calórica (~1500kcal), a dieta de Alto CHO mantém o desempenho em comparação à condição pré-dieta (~2500kcal).
Ball et al., (1995)	Bebida: 7% CHO vs Placebo (Ingestão: 10, 20,30 e 40min do teste de 50min)	Wingate	Melhorou a P_{pico} , $P_{média}$ e $P_{mínima}$
Kreider et al., (1995)	7 d: 4g/kg de CHO vs Placebo	Wingate	Maior tempo de exaustão
Langfort et al., (1997)	3 d: Mista (50% CHO, 30% gordura, 20% proteína); Baixo CHO (5% CHO, 50% gordura, 45% proteína)	Wingate	A dieta com baixo teor de CHO diminuiu em 8,2% a $P_{média}$

Haff et al., (2001)	3 d: 55% CHO 25% gordura e 20% proteína vs Placebo. Imediatamente antes do teste: 1g/kg + Durante o teste: 0,51g/kg vs Placebo	Dinamômetro isocinético	Aumentou o Trabalho total (7%) e a Média de Trabalho (8,3%)
Lee et al., (2011)	1h antes: 15g CHO, 5 gordura e 12g proteína vs Placebo 30min antes: bebida 1,5g/kg de glicose vs Placebo	Wingate	Aumentou a P _{média}
Skein et al., (2012)	1 noite: 7 g/kg ou 2 g/kg de CHO	Sprints	Aumento no conteúdo de glicogênio muscular e na distância total percorrida

Tabela 2: Representação dos estudos que analisaram a ingestão de metformina associada ao exercício.

AUTOR (ANO)	ADMINISTRAÇÃO DE METFORMINA	AMOSTRA	TIPO DE EXERCÍCIO	EFEITO
Borst e Snellen (2001)	Metformina (320 mg/kg/dia, 35 dias)	Ratos machos	Corrida (20 min., 20 m/min; 5d/semana)	Sim
Tang e Reed (2001)	Metformina (150mg/kg/d) Arcabose (40mg/kg/d)	Ratos diabetes tipo 2	Natação	Sim
Dearaujo et al. (2007)	Metformina (1,4 mg/kg, 15 dias)	Ratos obesos	Natação (30 min.)	Sim
Chien et al. (2011)	Metformina (450 mg/kg, após o exercício	Ratos diabetes tipo 2	Natação (45 min., 4 semanas)	Sim
Rynders et al. (2011)	Metformina (250 mg/2x/d; e 1000 mg/2x/d)	Adolescente s obesos	Exercício aeróbio e de resistência + dieta (250 - 500 cal/d; 6 meses)	Não

Carboidrato como recurso ergogênico para a melhoria da CAN

No intuito de melhorar o desempenho de atletas, alguns treinadores têm utilizado suplementações que possibilitem um maior fornecimento de energia durante o exercício físico. Vários recursos ergogênicos têm sido estudados, apresentando efeitos significativos no desempenho anaeróbio como, a cafeína (ASTORINO et al., 2011; WOOLF et al., 2008; GREER et al., 1998), a creatina (FUKUDA et al., 2010; HERDA et al., 2009; HOFFMAN et al., 2005) e o bicarbonato de sódio (JOHANN et al., 2006; SIEGLER et al., 2010; BISHOP; CLAUDIUS, 2004). No entanto, poucos estudos realizam suplementação de carboidrato (CHO) em exercícios de alta intensidade e curta duração. Geralmente seus efeitos são investigados em exercícios longos (PITSILADIS; MAUGHAN, 1999; WU; WILLIAMS, 2006; BACKHOUSE et al., 2007), intermitentes (HAFF et al., 2001; BACKHOUSE et al., 2007; UTTER et al., 2007) ou provas de contra-relógio (CARTER et al., 2004; OSTERBERG et al., 2008).

Segundo Hargreaves et al., (1997), com a ingestão de CHO, a disponibilidade de glicogênio muscular e hepático seriam aumentadas, permitindo uma maior degradação do glicogênio muscular e, conseqüentemente, uma otimização na produção e utilização da adenosina trifosfato (ATP). Além disso, Haff et al., (2001) sugerem que este aumento na ingestão ou suplementação de CHO, permitiria o surgimento de elevadas concentrações de glicose no sangue, e dessa forma contribuiria para o aumento da glicólise e glicogenólise. É conhecido que durante o exercício, as células musculares transformam o glicogênio em glicose (glicogenólise) e utilizam como fonte de energia para contração. E por sua vez, a glicólise, que ocorre no sarcoplasma da célula muscular, sendo a via metabólica capaz de produzir ATP sem envolvimento de O₂, envolve a degradação da glicose ou do glicogênio e produz um ganho de 2 moléculas de ATP e 2 moléculas de ácido pirúvico/ácido láctico por molécula de glicose. Otimizando essas reações, haveria melhorias no desempenho do exercício de alta intensidade, por usar esta glicose sanguínea e glicogênio muscular como fontes primárias de energia.

Alguns autores buscaram analisar os efeitos da manipulação da dieta sobre o desempenho em exercícios intensos e de curta duração (HAFF et al., 2001; HARGREAVES et al., 1997; LANGFORT et al., 1997; MCMURRAY et al., 1991). No estudo de Hargreaves et al., (1997), foi investigado se a disponibilidade de

glicogênio muscular antes do exercício teria influência no desempenho durante o exercício de alta intensidade. O autor realizou um teste de 75 segundos de exercício all-out em um cicloergômetro após a depleção de glicogênio muscular com nove ciclistas treinados do sexo masculino. Durante 24 horas após a depleção, eles ingeriram dietas compostas por alto (HCHO: 80% CHO) ou baixo (LCHO: CHO 25%) teor de CHO. Embora houvesse uma tendência ($p=0,06$) para que a quantidade de glicogênio utilizado durante o teste de 75s fosse mais elevada durante a dieta HCHO em relação à dieta LCHO, não houve diferenças entre os níveis de lactato muscular e sanguíneo, assim como a potência de pico, potência média e MAOD. O autor sugeriu que o aumento do glicogênio muscular antes do exercício não tem efeito direto sobre o desempenho no exercício de alta intensidade.

Por outro lado, Haff et al. (2001), hipotetizaram que a ingestão de CHO influenciaria no desempenho de um exercício intermitente e isocinético de extensão e flexão da perna. A dieta com 55% de CHO, 25% de gordura e 20% de proteína foi obedecida durante 3 dias antes de cada teste. Após o aquecimento de 5 minutos no cicloergômetro, os sujeitos foram conduzidos até o dinamômetro isocinético. Os indivíduos realizaram 5 repetições de flexão e extensão da perna em 180°s^{-1} . Em seguida, os sujeitos foram solicitados a realizarem 16 séries de 10 repetições a 120°s^{-1} com 3 minutos de intervalo entre cada série. Durante os 15 minutos de repouso que era dado antes de cada teste, os sujeitos ingeriram 1g/kg de CHO ou placebo, e durante o exercício, era ingerido 0,51g/kg de CHO após as séries 1, 6 e 11 ou placebo. Os resultados indicaram que o tratamento com CHO melhorou significativamente o trabalho total (CHO: $41,1 \pm 3,9$ kJ; Placebo: $38,1 \pm 3,9$ kJ) e a média de trabalho (CHO: $2,6 \pm 0,2$ kJ; Placebo: $2,4 \pm 0,2$ kJ). A glicose sanguínea foi significativamente maior nos testes com CHO. Com os dados desta investigação, o autor sugeriu que o uso da suplementação de CHO antes e durante o exercício isocinético de extensão e flexão de perna pode produzir um efeito ergogênico, no entanto neste estudo a CAN não foi mensurada.

De forma semelhante, McMurray et al., (1991) restringiram a ingestão de calorias (92 kJ/kg FFW/dia) de 12 lutadores durante 7 dias, utilizando uma dieta rica em carboidratos (HC), que consistia de 75% de carboidratos, 15% de gordura e 10% de proteína, ou uma dieta normal (NC) contendo 50% de carboidrato, 30% de gordura e 20% de proteína, para determinar o efeito agudo da deficiência calórica sobre o desempenho do exercício anaeróbio. A capacidade anaeróbia foi mensurada

utilizando o teste de Wingate que indicou que o grupo que ingeriu uma dieta normal (NC) teve uma redução significativa nas potências de pico e média (-7% e -6%, respectivamente; $p < 0,05$), enquanto que o grupo que foi submetido a ingerir a dieta rica em CHO não apresentou redução todas as potências mensuradas. Os resultados deste estudo indicaram que mesmo durante uma restrição calórica, uma dieta rica em carboidratos mantém melhor o desempenho no exercício anaeróbio. Langfort et al., (1997) também fizeram uma comparação entre dois tipos de dietas por 3 dias (dieta mista: 130 kJ/kg de massa corporal, 50% CHO, 30% gordura, 20% proteína; dieta com baixo teor de CHO: 5% CHO, 50% gordura, 45% proteína) para analisar seus efeitos sobre o desempenho e sobre respostas metabólicas em um exercício anaeróbio. Os resultados apresentaram que a dieta com baixo CHO diminuiu a potência média (dieta mista: 581W; dieta baixo CHO: 533W) e não alterou a potência máxima. Sua principal conclusão foi que uma dieta com baixo CHO é prejudicial a capacidade de trabalho anaeróbio, possivelmente devido à redução dos estoques de glicogênio muscular e a diminuição da taxa de glicólise.

A suplementação de CHO também tem sido utilizada em alguns estudos para analisar suas implicações em um exercício anaeróbio. Com o objetivo de investigar os efeitos de uma bebida com 7% CHO (2mL/kg) na capacidade de realizar o teste de Wingate imediatamente após ter pedalado em alta intensidade durante um teste de contra-relógio de 50 minutos, Ball et al., (1995) solicitaram que os indivíduos ingerissem a bebida nos minutos 10, 20, 30 e 40 do teste contra-relógio, totalizando uma ingestão de 52,8g de carboidrato. Os resultados apresentaram que apesar da PSE ter sido menor, em comparação com o placebo, o grupo CHO apresentou uma potência de pico maior, assim como melhorias na potência média e potência mínima. A frequência cardíaca e o índice de fadiga não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. O autor sugeriu que o desempenho de sprint após um teste contra-relógio de alta intensidade de apenas 50 minutos pode ser melhorado com consumo periódico de CHO, especialmente após uma noite de jejum, quando o glicogênio hepático provavelmente está diminuído. Estes resultados têm implicações para o ciclismo competitivo, onde a capacidade de sprint no final de uma corrida é um importante determinante do sucesso, e possivelmente depende da oferta anaeróbia.

Para determinar os efeitos da suplementação de CHO durante um treinamento intenso sobre os padrões alimentares, estado psicológico, e marcadores

do desempenho aeróbio e anaeróbio, Kreider et al., (1995) analisaram dois grupos (CHO e placebo) durante 7 dias, com treinamento intenso. Onde o primeiro grupo ingeriu 4g/kg de CHO dividido em 4 vezes ao dia (1g/kg 4 vezes), enquanto que o segundo grupo ingeriu placebo. Os resultados revelaram que quando comparado com o placebo, o grupo suplementado com CHO teve um maior consumo total de energia, maior consumo de CHO e em adicional, houve mudança (pré vs pós) no tempo de exaustão, ao ser relatado menor fadiga psicológica após o treinamento intenso. Lee et al., (2011) realizaram um estudo com adolescentes, no intuito de verificar se a ingestão de CHO pré-exercício melhoraria o desempenho anaeróbio. Trinta minutos antes dos sujeitos chegarem ao laboratório, eles recebiam um pequeno almoço ou café da manhã que continha 5g de gordura, 15g de CHO e 12g de proteína (um total de 150 calorias por porção). Após a chegada ao laboratório, os sujeitos permaneciam em repouso por 20 minutos, onde neste período ocorreram a coleta sanguínea e a ingestão de uma bebida que continha 1,5g/kg de glicose ou placebo. Após os 20 minutos de repouso os sujeitos realizaram um aquecimento e foram submetidos a mais uma coleta sanguínea. O teste experimental foi realizado 30 minutos após a ingestão da bebida. Foi verificado que no grupo CHO houve maior valor da potência média, como também maior concentração de glicose sanguínea e maior concentração de insulina. Apesar de não ter apresentado diferença estatística, é importante mencionar que a potência de pico no grupo CHO apresentou um alto valor de tamanho de efeito ($f > 0,40$), sugerindo que a suplementação de CHO possivelmente melhora o desempenho tanto da potência média como da potência de pico. O autor concluiu que a melhora no desempenho foi aparente com o consumo de CHO trinta minutos antes do exercício. A frequência cardíaca, as respostas de lactato, de percepção e catecolaminas para este tipo de exercício não foi afectada pelo uso de uma bebida pré-exercício CHO.

Skein et al. (2012) objetivaram determinar os efeitos da ingestão de CHO e do conteúdo de glicogênio muscular, no desempenho de sprints intermitentes. Dez indivíduos realizaram um teste para depleção do glicogênio muscular e após esta sessão, eles ingeriram uma dieta com alto (HCHO 7 g/kg) ou baixo teor de CHO (LCHO 2 g/kg) por uma noite. No entanto os participantes não tinham conhecimento que o CHO estava sendo manipulado. No dia 2, os sujeitos realizaram um exercício intermitente de Sprint, que incluía 15m de sprints máximos a cada minuto, com um intervalo de 1min a cada 10 min de exercício, totalizando 60 minutos de exercício.

Antes e após o teste intermitente, foram obtidas amostras do tecido muscular, por meio de uma biópsia. O conteúdo de glicogênio muscular antes do exercício intermitente foi significativamente maior na condição HCHO quando comparado à condição LCHO. Com o exercício, ambas as condições apresentaram diminuição do glicogênio muscular, no entanto, uma maior quantidade de glicogênio muscular pós-exercício ainda era significativamente maior na condição HCHO. A distância total percorrida durante o esforço foi significativamente maior durante a condição de HCHO em comparação com LCHO ($p = 0,02$). Portanto, o autor apoiou a importância da pré-ingestão de CHO para atletas, e que a intensidade de sprints intermitentes podem ser regulados com base no conteúdo de glicogênio no músculo esquelético.

A suplementação de carboidrato antes do exercício aumenta a utilização da glicose como fonte de energia, porque há um aumento na disponibilidade de glicose na corrente sanguínea durante o exercício por meio dessa suplementação prévia (ROTSTEIN et al., 2007; SAPATA et al., 2006). Isso iria diminuir a taxa de remoção de lactato e, conseqüentemente, aumentar as concentrações de lactato no sangue (ROTSTEIN et al., 2007). No entanto, ainda se questiona muito se a suplementação de carboidrato antes do exercício realmente é eficiente para melhorar o desempenho. Alguns estudos relatam que haveria diminuição no desempenho tanto em exercício de endurance (HARGREAVES et al., 1985) quanto em um exercício intenso (FOSTER et al., 1979) com a suplementação de carboidrato sendo realizada antes do exercício, por ocasionar elevação rápida da glicemia do sangue, o que acarretaria hipoglicemia de rebote, por induzir aumento da liberação de insulina pelo pâncreas.

Sapata et al.,(2006), suplementaram os sujeitos com uma bebida composta por carboidrato simples (18g de carboidrato – 250ml de Gatorade), carboidrato complexo (1g/kg de maltodextrina) ou placebo, 30 minutos antes do exercício. Apesar de não observarem alterações no desempenho, os autores verificaram que após o consumo da bebida à base de glicose, não houve modificações na glicemia até o início do exercício. Possivelmente, esta inalteração pode ter sido ocasionada pela hipoglicemia de rebote, ou seja, o consumo da bebida à base de glicose aumentaria as concentrações de glicose na corrente sanguínea 5 à 10 minutos após a ingestão. Essa elevação na glicemia levaria ao aumento da liberação de insulina pelo pâncreas que, devido ao rápido transporte da glicose plasmática para as células através dos transportadores de glicose (GLUT-4), ocasionaria queda na

glicose plasmática, retornando a valores glicêmicos basais próximos ao início do exercício. Já quando os indivíduos foram suplementados com maltodextrina, houve elevação da curva glicêmica. Os autores explicam que a maltodextrina, por ser classificada como um carboidrato de alto índice glicêmico e também complexo faz com que a glicose passe para a circulação sanguínea de forma mais lenta. Sendo assim, a elevação da curva glicêmica se mantém por mais tempo.

Entretanto, Lee et al. (2005), observaram melhorias no desempenho de adolescentes após 30 minutos da ingestão de 1,5g/kg de carboidrato. Enquanto que Rotstein et al. (2007), não observaram efeitos significativos na concentração de lactato ou no desempenho em corredores treinados, após a suplementação de 41g de carboidrato também realizada trinta minutos antes de um teste incremental. Os autores sugeriram que o tempo estipulado para a suplementação pode ter sido insuficiente para que os efeitos da suplementação de carboidrato fossem plenos. Talvez a quantidade de carboidrato ingerido também não tenha sido suficiente para que fossem observados efeitos significativos, pois em comparação com o estudo de Lee et al. (2005) que utilizou 1,5g/kg de carboidrato e o estudo de Kreider et al., (1995) que suplementou os indivíduos com 4g/kg de CHO, e ambos observaram efeitos significativos no desempenho, a quantidade de CHO utilizada por Rotstein et al., (2007) foi muito inferior.

Metformina e Exercício

A metformina é uma das drogas antidiabéticas orais mais prescritas no mundo (JÚNIOR et al., 2007). Os mecanismos de ação da metformina são: (1) inibição da gliconeogênese, glicogenólise e estimulação da glicogênese no fígado, (2) aumenta a captação de glicose na musculatura esquelética provocando rápida redução da glicemia plasmática (BAILEY & TURNER, 1996). O mecanismo pelo qual a metformina aumenta a captação de glicose na musculatura esquelética está relacionado à translocação do transportador de glicose GLUT4 do sarcoplasma para a membrana da célula muscular (JÚNIOR et al., 2007). A combinação do exercício com o tratamento do diabetes por meio de sulfonilureias (tipo de anti-diabético oral que tem função de aumentar a secreção pancreática de insulina) tem provocado diminuição severa da concentração de glicose em ratos diabéticos quando comparado só com o tratamento com o fármaco (GOODYEAR et al., 1992). No entanto, devido ao mecanismo das sulfonilureias de aumentar a secreção de

insulina, o exercício associado ao tratamento com estes hipoglicemiantes orais tem aumentado os eventos de hipoglicemia (KEMMER et al., 1987). Contudo, o exercício físico tem um maior valor potencial, quando associado ao tratamento com anti-hiperglicemiantes orais (HUMMEL et al., 1966) como biguanidas e inibidores de alfa-glicosidases, como metformina e arcabose respectivamente, que apresentam pouco risco de hipoglicemia.

Tang e Reed (2001) hipotetizaram que um exercício moderado poderia aumentar os efeitos da diminuição da glicose de duas drogas anti-hiperglicemiantes orais: metformina e arcabose, em animais com diabetes tipo 2. Para isso 48 ratos com 8 semanas de idade foram divididos em grupo controle (n=24) e grupo exercício (n=24). Em seguida cada grupo foi subdividido em placebo (n=8), metformina (150 mg/kg/d) (n=8) e arcabose (40 mg/kg/d) (n=8) e foram submetidos à ingestão das drogas e placebo durante quatro semanas. O exercício consistiu de 5 minutos de natação inicial, com incrementos de 5 minutos por dia até atingir 1 hora de exercício, que foi mantida nas semanas subsequentes (2 últimas semanas). O tratamento com metformina e arcabose apresentou diminuição na concentração de glicose no plasma e quando associado ao exercício, houve ainda maior redução dessa concentração, comparado aos seus respectivos controles. No entanto, o efeito da redução da glicose do exercício foi menor em combinação com o tratamento da arcabose que com o tratamento com metformina, provavelmente devido aos seus mecanismos de ação, onde a metformina apresenta uma diminuição na produção hepática de glicose, enquanto que a arcabose, não evita a produção, mas retarda a absorção de dissacarídeos no intestino. Além disso, o treinamento físico manteve as concentrações de insulina e aumentou o armazenamento de glicogênio do tecido muscular. O autor sugeriu que o exercício tem potencial de aumentar a eficácia das drogas anti-hiperglicemiantes orais, sem apresentar riscos de hipoglicemia.

Ainda associando a ingestão de metformina ao exercício físico, os efeitos do exercício na disposição e na farmacocinética da metformina foram investigados por Chien et al. (2011). Após os ratos terem sido induzidos ao diabetes mellitus tipo 2, foi realizado o exercício, que consistiu de 45 minutos diários de natação por 4 semanas (5 dias por semana), sendo que nas duas últimas semanas eram incrementadas cargas de 1% e 2% do peso corporal nas caldas dos animais. Os ratos foram separados em 2 grupos: o grupo que nadou e recebeu metformina (n=6) e grupo que não nadou e recebeu metformina (n=6). Após realizar o exercício, os

grupos receberam 450 mg/kg de metformina. Por meio das coletas de amostras sanguíneas foi verificado que tanto os níveis de glicose quanto os níveis de insulina foram menores no grupo que nadou. Em adição, a concentração máxima de metformina foi significativamente mais baixa no grupo que se exercitou em comparação com o grupo que só recebeu o fármaco. Observou-se também que a depuração plasmática da metformina no grupo que foi submetido à natação foi significativamente maior em relação ao grupo sedentário. O aumento na depuração da metformina após o exercício pode estar relacionado aos transportadores de cátions orgânicos (OCT). Foi demonstrado em um estudo anterior que ocorre 7 vezes mais expressão do mRNA de OCT2 após o treinamento de 6 meses (ZEIBIG et al., 2005). Como a metformina é transportada por pelo menos dois tipos de OCT (OCT1 e OCT2), e estes transportadores desempenham um papel dominante para a farmacocinética da metformina (KIMURA et al., 2005), foi sugerido pelo autor que o treinamento de natação aumentou a depuração de metformina, possivelmente por meio da ativação da expressão de OCT2. Sabe-se que uma quantidade inferior de concentração do fármaco pode reduzir o efeito colateral de metformina (acidose láctica). Logo, o exercício também pode servir de forma potencial para diminuir os efeitos adversos da metformina.

Com o objetivo de verificar as respostas fisiológicas ao exercício agudo em ratos Wistar obesos, tratados com metformina, DeAraujo et al., (2007), randomizaram 20 ratos em quatro grupos: 1) obeso controle, 2) obeso metformina, 3) obeso controle exercitado e 4) obeso metformina exercitado. Os ratos tratados com metformina receberam durante 15 dias 1,4mg/ml da droga diluída em água. As respostas geradas por uma sessão aguda de exercício em ratos obesos foram semelhantes às ações medicamentosas do grupo metformina e a ação do exercício (30 min de natação sem carga adicional) associado ao tratamento com metformina potencializou os efeitos de síntese e captação de glicose pela musculatura esquelética após o exercício. A partir dessas constatações, fica evidente a facilitação da metformina e no processo de síntese e utilização de glicose pelo músculo esquelético e a potencialização do exercício neste último efeito.

Além dos mecanismos de ação da metformina já citados, a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) também é um possível alvo da ação da metformina (MUSI et al., 2002; ZOU et al., 2004). Esta enzima é estimulada pelo exercício físico e é ativada pelo aumento da razão AMP/ATP (HARDIE et al., 2003). A metformina não é

considerada uma droga hipoglicemiante e sim anti-hiperglicemiante, por não aumentar a secreção de insulina como as sulfonilureias e metiglinas, e mesmo em doses consideráveis não apresenta risco de hipoglicemia (TANG; REED, 2001). Este fármaco parece alterar o metabolismo lipídico, no entanto ainda não está esclarecido o meio pelo qual mecanismo ocorre diminuição de peso corporal. Após submeter um grupo de adolescentes obesos a 6 meses de exercício (entre 30 a 40 minutos de exercícios aeróbios e de resistência) e dieta (meta de déficit calórico de 250 - 500cal.d⁻¹) e outro grupo com o mesmo tempo de exercício e dieta com adição da ingestão de metformina (250mg duas vezes no dia, com incrementos de 500mg duas vezes no dia e 1000mg duas vezes no dia), Rynders et al. (2011), observaram que a adição de metformina não mostrou benefício adicional em comparação com a intervenção do estilo de vida isolado.

Apesar de o grupo metformina ter apresentado uma maior perda de peso, os valores não foram significativos, no entanto, as melhorias foram modestas em relação ao grupo que não ingeriu a droga. Contudo, a perda de peso pode ter ocorrido por influência dos três fatores envolvidos (dieta, exercício e metformina), e principalmente por influência do exercício aeróbio, que é um meio eficaz para estimular a oxidação das gorduras durante e após o exercício. Houve um breve aumento de 12,5% no VO₂max após 6 meses de exercício sem ingestão do fármaco, no entanto, após a ingestão de metformina, não houve alteração no consumo máximo de oxigênio. O autor relata que esse comportamento do VO₂máx já era esperado no grupo metformina, pois foi relatado em um estudo anterior que a metformina tem um efeito inibidor sobre o complexo I da cadeia de transporte de elétrons (BATANDIER et al., 2006; JOHNSON et al., 2008), sugerindo que capacidade máxima de um exercício aeróbio pode ser menor quando o fármaco é administrado concomitantemente com o treinamento aeróbio. Em conclusão, o autor afirma que 6 meses de mudança no estilo de vida (exercício e dieta) resulta em mudanças favoráveis na composição corporal e condicionamento aeróbio em adolescentes com obesidade simples e que a adição de metformina ao exercício e dieta não fornece benefícios adicionais, para o tipo de amostra desse estudo.

Em outro estudo, com o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento crônico com metformina combinado com o treinamento físico sobre a composição corporal, concentração de insulina, transporte de glicose para o músculo esquelético e no conteúdo de glicogênio muscular, Borst e Snellen (2001) dividiram 48 ratos machos

Sprague-Dawley em 6 grupos: sedentário - controle, sedentário - metformina, sedentário - pair-fed, exercício - controle, exercício - metformina e exercício - pair-fed. O grupo tratado com metformina recebeu 320mg/kg/dia por 35 dias e os animais que se exercitaram realizaram corrida em esteira de 20 min a 20 m/min, cinco dias por semana. Tanto na condição metformina, como treinamento e pair-fed, foram apresentados diminuição de 9% na ingestão alimentar, apresentando também redução do peso corporal (principalmente quando combinados metformina e exercício) e concentração de insulina. O grupo metformina e o grupo exercício apresentaram redução na gordura intra-abdominal. Segundo os autores, a perda de peso após a ingestão de metformina, pode ser explicada pela diminuição da ingestão de alimentos, no entanto a redução na gordura intra-abdominal no grupo metformina não pode ser justificada da mesma forma. Baseando-se no aumento da concentração muscular de interleucina 6 (*in vitro*) (HUNDAL et al., 1992), que está associada à diminuição do apetite, os autores sugerem que é possível que a metformina atue diretamente sobre o músculo, mas age sobre o tecido adiposo indiretamente, por meio de um mediador sistêmico.

No mesmo estudo, a metformina também possibilitou um aumento no transporte de glicose para os músculos sóleo, extensor ulnar do carpo e músculos epitrocleares. Enquanto que o treinamento aumentou esse transporte apenas no músculo extensor ulnar no carpo, e quando comparado ao realizado pela metformina, esse transporte de glicose foi ainda menor. Os autores sugerem que a distribuição do tipo de fibra pode favorecer o aumento no transporte de glicose apenas no músculo extensor ulnar do carpo pelo treinamento. Enquanto que o sóleo é predominantemente um músculo oxidativo com alto teor de fibras tipo 1, tanto os músculos epitrocleares quanto o extensor ulnar do carpo são músculos oxidativos e/ou glicolíticos com alto teor de fibras tipo IIb, e possivelmente o tipo de treinamento tenha favorecido o transporte de glicose nesse tipo de fibra. O treinamento ainda aumentou o conteúdo de glicogênio muscular do gastrocnêmio em 100% (P 0,001). Enquanto que os grupos metformina e pair-fed não mostraram alteração no glicogênio muscular. Os autores concluíram que a metformina e exercício pode aumentar a sensibilidade à insulina por mecanismos diferentes, com o treinamento causando aumento do transporte de glicose apenas em alguns músculos e também causando aumento do armazenamento de glicogênio muscular.

Talvez a diminuição do peso corporal e outras ações da metformina ocorram devido à ativação da AMPK. Foi demonstrado que esta enzima, além de inibir a síntese de ácidos graxos, também inativa a glicerol-fosfato-acil transferase (GPAT) e a HMGCoA redutase, enzimas-chaves na síntese de triglicerídeos e de colesterol, respectivamente (ZHOU et al., 2001). O mesmo estudo apresentou que a AMPK atua de forma crônica na diminuição da expressão de genes lipogênicos e neoglicogênicos (ZHOU et al., 2001). Acredita-se que a AMPK atua no fígado diminuindo a síntese de lipídios e estimulando a quebra de gordura, além de bloquear a produção hepática de glicose (ZHOU et al., 2001; ZANG et al., 2004), como já foi relatado como possível mecanismo da metformina. Talvez por ativar esta enzima, a metformina apresente também efeitos de diminuição no peso corporal. Rouru e colaboradores em 1992 e 1993 observaram que o tratamento crônico com metformina, reduziu a ingestão de alimentos, mas não afetou a atividade termogênica do tecido adiposo em ratos obesos. Dessa forma, o peso reduzido após o tratamento crônico com metformina parece ter sido determinado pela redução da ingestão de alimentos. No entanto o mecanismo para esta redução na ingestão alimentar precisa ser esclarecida.

Pensando em dar continuidade ao estudo, o mesmo autor em 1994 afirmou que há uma diminuição da ingestão alimentar após o uso da metformina, provocando a diminuição do peso corporal, e que esta redução alimentar pode ser causada por efeitos de propriedades anorexígenas. Novamente a enzima AMPK também atua nas funções hipotalâmicas, modulando os eventos relacionados com a fome e a saciedade (RUDERMAN et al., 2003). A ingestão de alimentos é controlada por complexos mecanismos nos quais vários neurotransmissores hipotalâmicos, e particularmente o neurotransmissor Y tem um importante papel. O neuropeptídeo Y é uma das substâncias que fazem a comunicação entre os neurônios e pode ser considerado o principal estimulante da fome. Dessa forma foi realizado este estudo para observar de que forma o tratamento crônico com metformina afetaria o conteúdo e a expressão do neuropeptídeo Y (ROURU et al., 1994).

Ao final do estudo, além de observar significativa diminuição nos níveis de glicose e insulina nos ratos tratados com metformina, foi verificado que 300mg/kg de metformina por via subcutânea, reduziu de forma significativa a ingestão de alimentos em ratos obesos 1h e 2h após o consumo, enquanto que 150 mg/kg não teve efeito significativo. Já em ratos magros a injeção de metformina não afetou

significativamente a ingestão de alimentos. Uma única dose de metformina intragástrica (300mg/kg) de forma aguda não alterou o consumo de alimentos tanto nos ratos obesos ou magros. Já no grupo que foi tratado cronicamente por 12 dias os ratos comeram significativamente menos do que os ratos do grupo de controle. A metformina reduziu a ingestão de alimentos no primeiro dia de tratamento e o efeito foi significativo, no final da experiência. O conteúdo de neuropeptídeo Y foi maior no núcleo paraventricular dos ratos tratados com metformina do que nos animais do grupo controle. No núcleo arqueado do grupo metformina, o conteúdo do neuropeptídeo Y também foi maior do que nos animais do grupo controle, mas essas diferenças não foram significativas. Adicionalmente, não houve diferença significativa na expressão de mRNA preproneuroptide Y no núcleo arqueado entre os ratos tratados com metformina e controle.

Dessa forma, a ingestão reduzida de alimentos nos animais tratados com metformina sugere que outros mecanismos, talvez periféricos, são capazes de neutralizar os neuropeptídeos Y gerados, contribuindo para o efeito anorético da metformina, já que a droga não apresentou efeito na diminuição do conteúdo dos neuropeptídeos Y e sim o contrário. O autor concluiu que a terapia com metformina aumentou o teor de neuropeptídeo Y no núcleo paraventricular e núcleo arqueado sem afetar a expressão do mRNA preproneuroptide Y no núcleo arqueado em ratos Zucker geneticamente obesos. Assim, baseado nos dados obtidos neste estudo, o efeito anorético da metformina não pode ser explicado por mudanças no conteúdo ou expressão do neuropeptídeo Y no hipotálamo. Necessitando de outros estudos mais aprofundados que busquem essa resposta.

CONCLUSÃO

Concluimos que não foram encontrados estudos que abordem suplementação aguda de CHO e capacidade anaeróbia e os estudos selecionados para esta revisão apresentam contextos diferentes. Baseando-se nos resultados dos estudos obtidos, foi concluído que a suplementação em altas concentrações de CHO (1,5g/kg - 4g/kg), 30 minutos (seguido de manipulação dietética) e até 7 dias antes do teste experimental, apresentaram contribuições para a melhoria da aptidão anaeróbia. Assim como a administração de dietas com alto teor de CHO (75% – 80% CHO) durante 1 – 7 dias, permitem melhorias no desempenho anaeróbio. Estes efeitos foram encontrados tanto em indivíduos fisicamente ativos, quanto em atletas do ciclismo e lutadores. Concluimos também que a metformina tem sido usada em combinação com o exercício físico para potencializar a diminuição dos níveis de glicose, e evitar complicações provenientes do diabetes mellitus tipo 2. Tem-se verificado que além de diminuir os níveis de insulina e glicose, a metformina tem ação na diminuição do consumo alimentar, causando diminuição do peso corporal.

REFERÊNCIAS

1. BACKHOUSE, S.H.; ALI, A.; BIDDLE, S. J. H.; WILLIAMS, C. Carbohydrate ingestion during prolonged high-intensity intermittent exercise: impact on affect and perceived exertion. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports** – 17: 605-610. 2007.
2. BALL TC, HEADLEY SA, VANDERBURGH PM, SMITH JC. Periodic carbohydrate replacement during 50 min of high-intensity cycling improves subsequent sprint performance. **International Journal of Sports Nutrition and exercise** - 5(2):151-8. 1995.
3. BANGSBO, By J.; GRAHAM, T.E.; KIENS, B.; SALTIN, B. Elevated muscle glycogen and anaerobic energy production during exhaustive exercise in man. **Journal of Physiology** – 451, 205-227. 1992.
4. BAILEY CJ, TURNER RC. Metformin. **N Engl J Med**. 1996; 334:574 - 9.
5. BELL, Douglas G.; MCLELLAN, Tom M.; SABISTON, Cathi M. Effect of ingesting caffeine and ephedrine on 10-km run performance. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. 2001.
6. BERTUZZI, R. C. M.; LIMA-SILVA, A.E.; PIRES, F.O.; KISS, M.A.P.D.M. Déficit máximo acumulado de oxigênio: Uma breve revisão histórica e metodológica. **Revista da Educação Física/UEM** – 19(1): 131-144. 2007.
7. BERTUZZI, R. C. M. ; FRANCHINI, E.; UGRINOWITSCH , C.; KOKUBUN, E.; LIMA-SILVA, A.E.; PIRES, F.O.; NAKAMURA, F.Y.; KISS, M.A.P.D.M. Predicting MAOD using only a supramaximal exhaustive test. **International Journal of Sports and Medicine** - 31:477-481. 2010.
8. BISHOP, David; CLAUDIUS, Brett. Effects of induced metabolic alkalosis on prolonged intermittent-sprint performance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. 2005.
9. CARTER, James M.; JEUKENDRUP, Asker E.; JONES, David A. The effect of carbohydrate mouth rinse on 1-h cycle time trial performance. **Physical Fitness and Performance**. 2004.
10. DOHERTY, Michael. The effects of caffeine on the maximal accumulated oxygen deficit and short-term running performance. **International Journal of Sports Nutrition** – 8, 95-104. 1998.

11. EDJE, Johann; BISHOP, David; GOODMAN, Carmel. Effects of chronic NaHCO₃ ingestion during interval training on changes to muscle buffer capacity, metabolism, and short-term endurance performance. **Journal of Applied Physiology** – 101: 918-925. 2006.
12. FOSTER C, COSTILL DL, FINK WJ. Effects of preexercise feedings on endurance performance. **Medicine Science of Sports and Exercise**-11:1-5. 1979.
13. FUKUDA, DH; SMITH, AE; KENDALL, KL; DWYER, TR; KERKSICK, CM; BECK, TW, CRAMER, JT; STOUT, JR. The effects of creatine loading and gender on anaerobic running capacity. **Journal of Strength and Conditioning Research** – 24(7): 1826-33. 2010.
14. GREEN, S.; DAWSON, B. Measurement of anaerobic capacities in humans. Definitions, limitations and unsolved problems. **Sports Medicine** - 15:312-327. 1993.
15. HAFF, G.G.; SCHROEDER, A. J.; KUPHAL, Koch K. E.; COMEAU, M.J.; POTTEIGER, J.A. The effects of supplemental carbohydrate ingestion on intermitente isokinetic leg exercise. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness** – 41: 216-22. 2001.
16. HARGREAVES M, COSTILL DL, KATZ A, FINK WJ. Effects of fructose ingestion on muscle glycogen usage during exercise. **Medicine Science of Sports and Exercise** -17:360-3. 1985.
17. HARGREAVES, Mark; FINN, J. Paul; WITHERS, Robert T.; HALBERT, Julie A.; SCROOP, Garry C. MACKAY, Malcolm; SNOW, Rodney J.; CAREY, Mitchael F. Effect of muscle glycogen availability on maximal exercise performance. **European Journal Applied Physiology** – 75: 188-192. 1997.
18. HERDA, TJ; BECK, TW; RYAN, ED; SMITH, AE; WALTER, AA; HARTMAN, MJ; STOUT, JR; CRAMER, JT. Effects of creatine monohydrate and polyethylene glycosylated creatine supplementation on muscular strength, endurance, and power output. **Journal of Strength and Conditioning Research** – 23(3):818-26. 2009.
19. HILL, D.W., DAVEY, K.M., and STEVENS, E.C. Maximal accumulated O₂ deficit in running and cycling. **Canadian Journal of Applied Physiology** - 27(5): 463-478. 2002.

20. HOFFMAN, Jay R.; STOUT, Jeffrey R.; FALVO, Michael J.; KANG, Jie; RATAMESS, Nicholas A. Effect of low-dose, short-duration creatine supplementation on anaerobic exercise performance. **Journal of Strength and Conditioning Research** – 19(2), 260-264. 2005.
21. KREIDER RB, Hill D, Horton G, Downes M, Smith S, Anders B. Effects of carbohydrate supplementation during intense training on dietary patterns, psychological status, and performance. **International Journal of Sport Nutrition and exercise.**- 5(2):125-35. 1995.
22. LANGFORT, J.; ZARZECZNY, W.; PILIS, W.; NAZAR, K.; KACIUBA-USCITKO, H. The effect of a low-carbohydrate diet on performance, hormonal and metabolic response to a 30-s bout of supramaximal exercise. **European Journal of Applied Physiology** – 76: 128-133. 1997.
23. LEE JD, STERRETT LE, GUTH LM, KONOPKA AR, MAHON AD. The effect of pre-exercise carbohydrate supplementation on anaerobic exercise performance in adolescent males. **Pediatric Exercise Science** - 23(3):344-54. 2011.
24. MAUGHAN, R.J.; PITSILADIS, Y.P. The effects of exercise and diet manipulation on the capacity to perform prolonged exercise in heat and in the cold in trained humans. **Journal of Physiology** – 517(3): 919-130. 1999.
25. MCMURRAY RG, PROCTOR CR, WILSON WL. Effect of caloric deficit and dietary manipulation on aerobic and anaerobic exercise. **International Journal of Sports and Medicine** - 12(2):167-72. 1991.
26. MEDBO, Jon Ingulf; MOHN, Arne-Christian; TABATA, Izumi; BAHR, Roald; VAAGE, Odd; SEJERSTED, Ole M. Anaerobic capacity determined by maximal accumulated O₂ deficit. **Journal of Applied Physiology** - 64(1): 50-60. 1988.
27. MITCHELL, J.B.; COSTILL, D.L.; HOUMAND, J.A.; FINK, W.J.; PASCOE, D.D.; PEARSON, D.R. Influence of carbohydrate dosage on exercise performance and glycogen use. **Journal of Applied Physiology** – 67: 1843. 1989.
28. MORTON, R. Hugh; BILLAT, Veronique. Maximal endurance time at VO₂max. **Medicine and Science in Sports and Exercise** – 32(8): 1496–1504. 2000.

29. OSTERBERG, Kristin L.; ZACHWIEJA, Jeffrey J. SMITH, Johneric W. Carbohydrate and carbohydrate+protein for cycling time-trial performance. **Journal of Sports Sciences** – 26(3): 227-233. 2008.
30. POWERS, S.K.; LAWLER, J.; DODD, S.; TULLEY, R.; LANDRY, G.; WHEELER, K.; Fluid replacement drinks during high intensity exercise: effects on minimizing exercise-induced disturbances in homeostasis. **European Journal Applied Physiology** – 60:54. 1990.
31. RAMSBOTTOM, R; NEVILL, NE; NEVILL, AM; HAZELDINE, R. Accumulated oxygen deficit and shuttle run performance in physically active men and women. **Journal of Sports Sciences** – 15, 207-214. 1997.
32. ROTSTEIN A.; DOTAN R.; ZIGEL L.; GREENBERG T.; BENYAMINI Y.; FALK B. The effect of pre-test carbohydrate ingestion on the anaerobic threshold, as determined by the lactate-minimum test. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism** - 32(6):1058-64. 2007.
33. SIEGLER, JC; MCNAUGHTON, LR; MIDGLEY, AW; KEATLEY, S.; HILLMAN, A. Metabolic alkalosis, recovery and sprint performance. **International Journal of Sports and Medicine** – 31: 797-802. 2010.
34. SPRIET, L. L.; Anaerobic metabolism in human skeletal muscle during short-term, intense activity. **Canadian Journal of Physiology Pharmacology** - 70(1):157-65. 1992.
35. UTTER, Alan C.; KANG, Jie; NIEMAN, David C.; DUMKE, Charles L.; MCANULTY, Steven R. Carbohydrate attenuates perceived exertion during intermittent exercise and recovery. **Medicine and Science in Sports and Exercise** – 39(5): 880–88. 2007.
36. WU, Ching-Lin; WILLIAMS, Clyde. A Low glycemic index meal before exercise improves endurance running capacity in men. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism** – 16, 510-527. 2006.