



DIABETES E EXERCÍCIO

Coleção Exercício Físico e Saúde, v. 2



Conselho Regional
de Educação Física
da 4ª Região



DIABETES E EXERCÍCIO

Coleção Exercício Físico e Saúde, v. 2



**Conselho Regional
de Educação Física
da 4ª Região**

Coleção Exercício Físico e Saúde, v. 2

© 2018 CREF4/SP

Conselho Regional de Educação Física da 4ª Região – São Paulo

Dados Internacionais de Publicação

Bibliotecária Ketlen Stueber CRB: 10/2221

CDU 613.72 Diabetes e exercício / organização de Waldecir Paula Lima . – São Paulo : Conselho Regional de Educação Física do Estado de São Paulo (CREF4/SP), 2018.
D536 104 p. : il. .– (Coleção: Exercício físico e saúde, 2).

ISBN impresso : 978-85-94418-02-9

ISBN e-book : 978-85-94418-05-0

1. Diabetes Mellitus (diagnóstico, fisiopatologia e tratamento).
2. Diabetes: tipo 1 e tipo 2. 3. Exercício físico : tratamento de Diabetes. I. Lima, Waldecir Paula. II. Título. III. Série.

Conselho Regional de Educação Física da 4ª Região – São Paulo
Rua Líbero Badaró, 377 – 3º Andar - Edifício Mercantil Finasa
Centro, São Paulo/SP CEP 01009-000
Fone: (11) 3292 1700
Website: www.crefsp.gov.br
E-mail: crefsp@crefsp.gov.br

CREF4-SP

Conselho Regional de Educação Física da 4ª Região – São Paulo

DIRETORIA/GESTÃO 2016-2018

Presidente

Nelson Leme da Silva Junior

Primeiro Vice-presidente

Pedro Roberto Pereira de Souza

Segundo Vice-presidente

Rialdo Tavares

Primeiro Secretário

Marcelo Vasques Casati

Segundo Secretário

José Medalha

Primeiro Tesoureiro

Humberto Aparecido Panzetti

Segundo Tesoureiro

Antonio Lourival Lourenço

COMISSÃO ESPECIAL DE SAÚDE

Waldecir Paula Lima - Presidente
Ismael Forte Freitas Junior - Secretário
Érica Beatriz Lemes Pimentel Verderi
Margareth Anderãos
Mário Augusto Charro
Valquíria Aparecida de Lima

ORGANIZADOR

- Prof. Dr. WALDECIR PAULA LIMA: Doutor em Ciências pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP). Professor Titular do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo (IFSP), Campus São Paulo. CREF 000686-G/SP.

AUTORES

- Prof. Ms. ANTONIO ROBERTO DORO: Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). CREF 025453-G/SP;

- Profa. Ms. DENISE ALONSO: Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professora da Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS). CREF 010138-G/SP;

- Prof. Dr. FABIO SANTOS DE LIRA: Doutor em Ciências pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP). Professor Adjunto da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Campus Presidente Prudente (UNESP);

- Prof. Dr. ISMAEL FORTE FREITAS JUNIOR: Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Professor Livre-Docente da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Campus Presidente Prudente (UNESP). CREF 029776-G/SP;

- Prof. Dr. RICARDO ZANUTO PEREIRA: Doutor em Ciências pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP). Diretor técnico da Zanuto Saúde e Bem Estar. CREF 008603-G/SP e CRN 32060-SP;

- Prof. Dr. WALDECIR PAULA LIMA: Doutor em Ciências pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP). Professor Titular do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo (IFSP), Campus São Paulo. CREF 000686-G/SP.

APRESENTAÇÃO

Em 2011, foi criada a Comissão Especial de Saúde do Conselho Regional de Educação Física do Estado de São Paulo (CES – CREF4/SP) com o objetivo de: planejar e realizar cursos, palestras, encontros científicos e de discussão de temas variados na área da saúde; preparar e indicar membros para as diversas Câmaras e Conselhos da Saúde; discutir e propor pautas para apresentar no Fórum dos Conselhos de Atividade Fim de Saúde – FCAFS; analisar a veracidade de equipamentos e publicações referentes à área da saúde, providenciando pareceres técnicos; respaldar tecnicamente profissionais de educação física em novos projetos voltados à saúde, à pesquisa, em academias, clínicas ou similares, representação junto aos órgãos reguladores como ANS e ANVISA.

Além desses objetivos, a CES busca organizar documentos oficiais associados à prescrição do treinamento para pessoas saudáveis (crianças-adolescentes; adultos; idosos; gestantes) e para grupos especiais, em função da crescente prevalência de pessoas que desenvolveram as Doenças Crônicas não Transmissíveis nos últimos anos.

O que nos motivou (na época) e nos motiva (atualmente) a desenvolver estas elaborações é a percepção dos membros da CES em relação ao fato de que nem todos os Cursos de Graduação em Educação Física abordam de modo amplo a discussão sobre esses temas, fazendo com que muitos profissionais se baseiem em diretrizes internacionais para a atuação com maior profundidade em grupos especiais e pessoas saudáveis. A escassez e a dificuldade em encontrar material científico

atualizado muitas vezes atrapalham a capacitação profissional na busca de conhecimento e orientação.

Desde o início do projeto, sucederam-se inúmeras reuniões objetivando indicar: o perfil dos profissionais mais adequados para escrever cada Documento Oficial (denominados Recomendações), qual a profundidade dos textos, quais as populações que seriam atendidas por estas e qual o modelo seguiriam na organização.

Os profissionais escolhidos para formar os Grupos de Trabalho (GT) são indicados pelos membros da Comissão Especial da Saúde, considerando o reconhecimento profissional por atuarem na prescrição de exercícios/treinamentos para o grupo temático, e/ou ainda entre os profissionais de Educação Física que estejam pesquisando e publicando sobre o assunto, tendo no modelo ideal, profissionais que atuem nas duas frentes concomitantemente. Após a indicação da CES, estes nomes são encaminhados para a Reunião Plenária do CREF4/SP, que referenda os membros do GT.

Com a definição de cada GT, um dos membros é escolhido como responsável pela organização das Recomendações, sendo-lhe facultada, na primeira reunião, a tarefa de dividir os tópicos e indicar os profissionais para escrevê-los (pela sua área de atuação). Este profissional responsável é quem organizará e compilará o texto, criando uma construção lógica dos conceitos necessários na atuação profissional, subsidiando uma atualização responsável por parte do CREF4/SP.

O CREF4/SP, por meio do seu site oficial, disponibilizará gratuitamente todos os documentos elaborados no formato “PDF” aos profissionais registrados, bem como encaminhará

estes mesmos documentos no formato impresso para as principais bibliotecas do Estado de São Paulo e do Brasil.

Em um primeiro momento, a CES identificou como prioridade as recomendações que pudessem estabelecer relações entre a prescrição do exercício/treinamento para: Obesidade, Diabetes, Crianças e Adolescentes, Envelhecimento, Adultos Saudáveis, Avaliação Física, Cardiopatia, Hipertensão, Gestantes, Portadores de Câncer e HIV e outros.

Em continuidade às publicações da CES-CREF4/SP, foi elencado, para este momento, o documento que aborda as recomendações para portadores de Diabetes Mellitus. Espero que possam aproveitar a leitura e aplicar os conhecimentos adquiridos em suas atividades profissionais.

Prof. Dr. Waldecir Paula Lima

CREF 000686-G/SP

Presidente da Comissão Especial de Saúde – 2016/2018

PREFÁCIO

Foi com alegria que recebi o convite da Comissão Especial de Saúde (CES) do CREF4-SP para prefaciá-las estas Recomendações “Diabetes e Exercício”.

A meu ver o grande mérito das presentes Recomendações é que estas, pelo grau de detalhamento com o qual abordam a Diabetes *Mellitus* (DM), permitem ao profissional de Educação Física (PEF) tornar sua prescrição mais “consciente e individualizada”. Explico. Quando se trata da prescrição de exercício para doenças crônicas (devido a vários fatores, mas creio, principalmente, pelo ritmo no qual o conhecimento é “produzido”), percebe-se logo que essas recomendações são bastante “genéricas” (especialmente quando as patologias a serem tratadas são de um mesmo tipo tais como metabólicas, cardiovasculares ou imunológicas).

Nessa perspectiva, a “única defesa” do PEF é perceber “a natureza” própria de cada patologia específica para elencar parâmetros para monitorar seu trabalho, bem como enfatizar cada aspecto a ser tratado de seu cliente (que com uma genética única terá, portanto, particularidades únicas – ex. resposta ao treino; motivação; idade biológica dentre tantos outros). Veja, por exemplo, que a recomendação para a prática de exercício aeróbio é “universal”, mas ao trabalhar com o diabético é preciso saber a glicemia máxima/mínima para se iniciar o exercício (assim como o tempo de “pico” de ação da insulina exógena em relação ao início do exercício), enquanto que para um indivíduo com insuficiência cardíaca o entendimento de como um beta-bloqueador (no mesmo exercício aeróbio) pode prejudicar a termorregulação seria umas das prioridades. Já

para um indivíduo que sofreu um acidente vascular cerebral (ou encefálico ou, popularmente, derrame) a questão do equilíbrio influencia o tipo de exercício aeróbio a ser realizado.

Portanto, gostaria de concluir enfatizando que as presentes Recomendações são extremamente úteis e oportunas para os profissionais que militam na Educação Física. Enfim, uma excelente iniciativa da CES/CREF4-SP.

Prof. Dr. Reury Frank Pereira Bacurau

CREF 001877-G/SP

Prof. Assistente do Curso de Educação Física e Saúde
Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de
São Paulo (EACH/USP)

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| Diretoria, organizador e autores..... | 5 |
| Apresentação..... | 7 |
| Prefácio..... | 10 |
| Introdução..... | 13 |
| 1. Diabetes Mellitus: definição e classificação etiológica..... | 14 |
| <i>Prof. Dr. Waldecir Paula Lima, Prof. Ms. Antonio Roberto Doro e Profa. Ms. Denise Alonso</i> | |
| 2. Diabetes Mellitus no mundo e no Brasil: dados epidemiológicos..... | 17 |
| <i>Prof. Dr. Waldecir Paula Lima</i> | |
| 3. Diagnóstico da Diabetes Mellitus..... | 24 |
| <i>Prof. Dr. Waldecir Paula Lima, Prof. Ms. Antonio Roberto Doro e Profa. Ms. Denise Alonso</i> | |
| 4. Fisiopatologia e complicações agudas e crônicas da Diabetes Mellitus..... | 29 |
| <i>Prof. Dr. Waldecir Paula Lima e Prof. Dr. Ricardo Zanuto Pereira</i> | |
| 5. Proteína transportadora de glicose na célula muscular (GLUT-4): vias intracelulares dependentes e independentes de insulina..... | 49 |
| <i>Prof. Dr. Waldecir Paula Lima</i> | |
| 6. Tratamento para portadores de Diabetes Mellitus..... | 53 |
| <i>Prof. Ms. Antonio Roberto Doro, Profa. Ms. Denise Alonso e Prof. Dr. Waldecir Paula Lima</i> | |
| 7. Efeitos do exercício físico no tratamento da Diabetes Mellitus..... | 61 |
| <i>Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Junior e Prof. Dr. Fabio Santos de Lira</i> | |
| 8. Prescrição de exercícios físicos para indivíduos com Diabetes Mellitus..... | 69 |
| <i>Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Junior e Prof. Dr. Fabio Santos de Lira</i> | |
| 9. Aspectos nutricionais relacionados com portadores de Diabetes Mellitus praticantes de exercício físico..... | 76 |
| <i>Prof. Dr. Ricardo Zanuto Pereira e Prof. Dr. Waldecir Paula Lima</i> | |
| Referências..... | 84 |

INTRODUÇÃO

A *Diabetes Mellitus* (DM), também podendo ser denominado de o Diabetes tipo II, é considerada um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, e tem sido intensamente investigada por especialistas da área da saúde. Entre as várias formas de prevenção e tratamento da DM, tem-se dado grande importância à prática regular da atividade e do exercício físico, devido aos bons resultados e ao baixo custo. Contudo, para obter os benefícios desse tipo de intervenção, é fundamental a orientação adequada de um profissional de Educação Física.

Dessa forma, o presente documento visa apresentar recomendações que orientem a conduta e o procedimento dos profissionais de Educação Física para que possam, a partir da DM diagnosticada, prescrever exercícios físicos que possibilitem uma melhoria do quadro patológico e de seus respectivos efeitos colaterais. Para atingir tal objetivo, foram abordados os seguintes assuntos: DM: Definição e classificação; Prevalência da DM no Brasil e no mundo; Diagnóstico da DM, Fisiopatologia e complicações agudas e crônicas; Tratamento para portadores de DM; Transportador de glicose na célula muscular (GLUT4); Vias intracelulares dependentes e independentes de insulina; Efeitos do exercício físico na DM e na sua prevenção; Prescrição do exercício na DM e Aspectos nutricionais relacionados à DM.

É importante ressaltar que as recomendações apresentadas neste trabalho foram elaboradas por um grupo de especialistas em prescrição de atividade física para portadores dos mais variados tipos de DM, os quais trabalharam com informações atualizadas e baseadas em evidências científicas.

Entende-se que este documento seja de extrema relevância para o sucesso das intervenções do profissional de Educação Física no combate a esta patologia crônico-degenerativa que acomete grande parte da sociedade atual.

1. Diabetes *Mellitus*: definição e classificação etiológica

Prof. Dr. Waldecir Paula Lima, Prof. Ms. Antonio Roberto Doro e
Profa. Ms. Denise Alonso

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) relata, em suas diretrizes mais recentes (2016), que a Diabetes *Mellitus* (DM) não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultada de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. Trata-se de uma patologia crônico-degenerativa que exige um tratamento contínuo, além da necessidade do paciente ser cuidado e educado por equipe interdisciplinar, incluindo o processo de automonitoramento.

Segundo a 7ª edição do Atlas (diretrizes) da *International Diabetes Federation* – IDF, publicada no ano de 2015, existem três tipos principais de diabetes:

a. Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1): tem origem idiopática ou é causada por uma reação autoimune, na qual o sistema de defesa do organismo ataca e promove falência das células beta das ilhotas de Langerhans, secretoras de insulina no pâncreas. Como resultado, o corpo não apresenta condições de produzir a insulina que necessita. A doença pode afetar pessoas de qualquer idade, mas seu início, geralmente, ocorre em crianças e jovens.

b. Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2): presente em mais de 90% dos casos no mundo. Geralmente ocorre em adultos, embora seja cada vez mais frequente em crianças e adolescentes. Na DM2, o organismo é capaz de produzir insulina, mas apresenta elevada resistência à recepção deste hormônio nos tecidos periféricos, o que promove ineficácia em sua ação e, conseqüentemente, a hiperglicemia. Com o passar dos anos, a secreção de insulina pode tornar-se insuficiente.

c. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG): trata-se de qualquer intolerância a glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante o período de gestação.

Contudo, a IDF (2015) também relata que existem tipos menos comuns de diabetes, que incluem a diabetes *monogênica* e a diabetes *secundária*.

A diabetes monogênica caracteriza-se pelo resultado de uma mutação genética. Exemplos de diabetes monogênicas incluem a diabetes do jovem no início da maturação (*maturity-onset diabetes of the Young-MODY*) e a diabetes neonatal. De acordo com Kropff et al., (2011) e com Fendler et al., (2012), cerca 4% a 13% da prevalência de diabetes em crianças ocorre em função de diabetes monogênicas. Já a diabetes secundária, surge como uma complicação de outras doenças, tais como algumas alterações de secreção hormonal que poderiam gerar patologias relacionadas ao surgimento da diabetes, como a doença de *Cushing* e a acromegalia, ou por certas doenças do pâncreas, como a fibrose cística.

A *American Diabetes Association-ADA* (ADA, 2016), indica uma classificação muito semelhante à apresentada pela IDF (2015), embora aponte que a Diabetes pode ser classificada em quatro categorias gerais:

- Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1);
- Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2);
- Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG);
- Diabetes de tipos específicos, devido a outras causas.

A Diabetes de tipos específicos devido a outras causas, elencadas na classificação como o quarto tipo de diabetes pela ADA (2016), representam a diabetes de tipos menos comuns,

indicada pela IDF (2015). Cabe resaltar, que a ADA (2016) amplia a etiologia do tipo de diabetes secundária (citada pela IDF, 2016), incluindo, além das doenças hormonais e pancreáticas, a utilização de drogas e medicamentos (tais como o uso de glicocorticoides, medicamentos para o tratamento de HIV/AIDS e pós-transplante) como causa deste tipo de diabetes.

A SBD (2016) denomina a DM1 de origem autoimune como DM1A e a Ideopática como DM1B. A SBD (2016) também cita “classes intermediárias no grau de tolerância a glicose”, referindo-se a estados intermediários entre a homeostase normal da glicose e o DM. A categoria glicemia de jejum alterada refere-se às concentrações de glicemia de jejum inferiores ao critério diagnóstico para DM, porém mais elevadas que o valor de referência normal. A tolerância à glicose diminuída representa uma anormalidade na regulação da glicose no estado pós-sobrecarga, diagnosticada por meio de teste oral de tolerância à glicose (TOTG), o qual inclui a determinação da glicemia de jejum e de 2 horas após a sobrecarga com 75 g de glicose. A glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída são categorias de risco aumentado para o desenvolvimento do DM e o termo “pré-diabetes” também é utilizado para designar essas condições.

Cabe ressaltar que, posteriormente neste documento, serão abordados, de forma mais aprofundada, os mecanismos relacionados à fisiopatologia dos diversos tipos de diabetes elencados neste capítulo.

2. Diabetes *Mellitus* no mundo e no Brasil: dados epidemiológicos

Prof. Dr. Waldecir Paula Lima

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) cita em suas diretrizes de 2016, que uma epidemia de Diabetes *Mellitus* (DM) está em curso, caracterizando um grande problema de saúde pública. Segundo dados publicados na 7ª edição do Atlas (diretrizes) da Federação Internacional de Diabetes – IDF no ano de 2015, estima-se que, no mundo, a quantidade dos adultos portadores de diabetes em 2015 foi de 415 milhões, com um aumento projetado para atingir até 642 milhões de adultos em 2040. Significa dizer que, em 2015, a cada onze adultos um era diabético e que, em 2040, a cada grupo de dez adultos um deles será diabético. Além disto, destaca-se o valor financeiro que o planeta investiu e terá que investir para tratar os portadores de DM: US\$ 673 bilhões em 2015, com estimativa de US\$ 802 bilhões no ano de 2040 (Quadro 1).

Quadro 1 – Dados de estimativas globais relacionados à DM.

| DM: dados de estimativas globais | | |
|---|--------------|--------------|
| | 2015 | 2040 |
| População total do mundo | 7.3 bilhões | 9.0 bilhões |
| População adulta (20 até 79 anos) | 4.72 bilhões | 6.16 bilhões |
| Diabetes (20 até 79 anos) | | |
| Prevalência global | 8.8% | 10.4% |
| Número de pessoas com diabetes | 415 milhões | 642 milhões |
| Número de mortes em função da diabetes | 5.0 milhões | --- |

| DM: dados de estimativas globais | | |
|---|--------------|-------------|
| | 2015 | 2040 |
| Diabetes Tipo 1 (0 até 14 anos) | | |
| Número de crianças com DM1 | 542 mil | --- |
| Número de novos casos diagnosticados (por ano) | 86 mil | --- |
| Hiperglicemia na gravidez (20 até 49 anos) | | |
| Proporção de nascidos vivos afetados | 16.2% | --- |
| Número de nascidos vivos afetados | 20.9 milhões | --- |
| Diminuição da tolerância à glicose | | |
| Prevalência global | 6.7% | 7.8% |
| Número de pessoas: tolerância à glicose diminuída | 318 milhões | 481 milhões |
| Investimento financeiro | | |
| Gasto financeiro em função da diabetes (dólares/US\$) | 673 bilhões | 802 bilhões |

Fonte: Adaptado de Atlas IDF, 2015.

Quando o fato é observado do ponto de vista relativo, Guariguata et al., (2014) apontam que cerca de 80% dos portadores de diabetes vivem em países de média e baixa renda, conforme mostrado no Quadro 02.

Quadro 2 – Os 10 países/territórios do mundo com maior prevalência (%) de portadores de DM.

| Prevalência (%) de portadores de DM (20-79 anos) em 2013 e projetado para 2035 | | | |
|---|------------------------|------------------------------------|------------------------|
| países/ territórios | % população | países/ territórios | % população |
| 2013 | | 2035 | |
| Toquelau | 37.5 | Toquelau | 37.9 |
| Estados Federados Micronesia | 35.0 | Estados Federados Micronesia | 35.1 |
| Ilhas Marshall | 34.9 | Ilhas Marshall | 35.0 |
| Kiribati | 28.8 | Kiribati | 28.9 |
| Ilhas Cook | 25.7 | Ilhas Cook | 25.7 |
| Vanuatu | 24.0 | Arábia Saudita | 24.5 |
| Arábia Saudita | 24.0 | Vanuatu | 24.2 |
| República de Nauru | 23.3 | República de Nauru | 23.3 |
| Kuwait | 23.1 | Kuwait | 23.2 |
| Catar | 22.9 | Catar | 22.8 |

Fonte: Adaptado de Guariguata et al., 2014.

Todavia, voltando para os números absolutos e no tocante à relação: população diabética x país/território, a IDF (2015) indica que países como a China e os EUA estão entre os três primeiros do mundo com maior número de indivíduos diabéticos. Importante ressaltar, que o Brasil ocupa o 4º lugar no ranking atual (2015) e também no projetado (2040), conforme evidenciado no Quadro 3.

Quadro 3 – Os 10 países/territórios do mundo com maior número absoluto de portadores de DM.

| Número de pessoas (em milhões) portadoras de DM (20-79 anos) em 2015 e projetado para 2040 | | | |
|---|----------------|---------------------------|----------------|
| países/territórios | milhões | países/territórios | milhões |
| 2015 | | 2040 | |
| China | 109.6 | China | 150.7 |
| Índia | 69.2 | Índia | 123.5 |
| Estados Unidos da América | 29.3 | Estados Unidos da América | 35.1 |
| Brasil | 14.3 | Brasil | 23.3 |
| Federação Russa | 12.1 | México | 20.6 |
| México | 11.5 | Indonésia | 16.2 |
| Indonésia | 10.0 | Egito | 15.1 |
| Egito | 7.8 | Paquistão | 14.4 |
| Japão | 7.2 | Bangladesh | 13.6 |
| Bangladesh | 7.1 | Federação Russa | 12.4 |

Fonte: Adaptado de Atlas IDF, 2015.

Relacionando a população diabética infantil (DM1) com o país/território, a IDF (2015) indica que os EUA apresentam o maior número de pacientes, sendo que o Brasil ocupa o 3º lugar no ranking atual, conforme evidenciado no Quadro 04.

Quadro 4 – Os 10 países/territórios do mundo com maior número absoluto de crianças portadoras de DM1.

| Número de crianças (em milhares) portadoras de DM1 (0-14 anos) em 2015 | |
|---|-------------|
| países/territórios | mil |
| Estados Unidos | 84.1 |
| Índia | 70.2 |
| Brasil | 30.9 |
| China | 30.5 |
| Reino Unido | 19.8 |
| Federação Russa | 18.5 |
| Arábia Saudita | 16.1 |
| Alemanha | 15.8 |
| Nigéria | 14.4 |
| México | 13.5 |

Fonte: Adaptado de Atlas IDF, 2015.

Outra importante forma de verificar a prevalência e incidência da DM na população mundial é a partir das relações com a faixa etária, gênero e local de moradia. Nota-se, pelo exposto no Quadro 5, que a DM está mais presente, em números absolutos, nos homens e na faixa etária entre 20 a 64 anos. Contudo, cabe ressaltar que quando os números são analisados relativamente, tanto os homens quanto as mulheres diabéticas, na faixa etária acima de 65 anos, perfazem em torno de 20% do total desta mesma população, enquanto os homens e mulheres diabéticos entre 20 e 64 anos, representam uma porcentagem bem menor do todo da população desta mesma faixa etária. Fica evidente, também, a prevalência da DM na população que mora na região urbana, provavelmente relacionada ao estilo de vida (hábitos alimentares, sedentarismo e *stress*, entre outros) destas pessoas.

Quadro 5 – Dados globais de pessoas com DM relacionados à faixa etária adulta, gênero e local de moradia.

| Idade | Número de pessoas com DM | |
|----------------|---------------------------------|---------------|
| | 2015 | 2040 |
| 20 até 64 anos | 320.5 milhões | 441.3 milhões |
| 65 até 79 anos | 94.2 milhões | 200.5 milhões |

| Gênero | Número de pessoas com DM | |
|---------------|---------------------------------|---------------|
| | 2015 | 2040 |
| Masculino | 215.2 milhões | 328.4 milhões |
| Feminino | 199.5 milhões | 313.3 milhões |

| Local de Moradia | Número de pessoas com DM | |
|-------------------------|---------------------------------|---------------|
| | 2015 | 2040 |
| Zona Urbana | 269.7 milhões | 477.9 milhões |
| Zona Rural | 145.1 milhões | 163.9 milhões |

Fonte: Adaptado de Atlas IDF, 2015.

Levando-se em consideração os tipos já descritos de DM, a maior prevalência na população mundial é relacionada a DM2, que perfaz um total entre 90 a 95% dos casos. A DM1, compõe cerca de 5 a 10% dos casos. Destaca-se que a DMG tem uma prevalência mais baixa na população em relação as DM2 e DM1, muito embora, segundo a SBD (2016), baseando-se em um estudo clássico de Dornhorst et al., (1992), pode ocorrer entre 1 a 14% das gestantes, dependendo de alguns fatores, como a etnia e o critério de diagnóstico utilizado. Enfatiza-se o atual estudo de revisão de Yuen e Wong (2015), no qual é citado que a prevalência de DMG parece ser particularmente elevada entre as mulheres do sul e do sudeste Asiático (entre 3% a 21.2%), em comparação com gestantes das comunidades caucasianas, afro-americanas e hispânicas.

Malerbi e Franco (1992) relataram que, no final da década de 80, a

prevalência de DM na população adulta brasileira (entre 30 e 69 anos) era de 7,6%. A IDF (2015) aponta que, em 2015, 10,2% da população adulta brasileira são portadores de diabetes, estimando um número absoluto de 14.250.800 pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil. Observando cronologicamente, o aumento absoluto de portadores de diabetes no Brasil deve continuar, pois a própria IDF (2015) prevê, para 2040, que tenhamos cerca de 23.000.000 de diabéticos no país.

Coutinho e Silva Jr (2015) indicam, em seu estudo de revisão, que as DM1 e a DM2 estão associadas com um grande impacto econômico e social no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). Os autores apontam que, com a DM1 no ano de 2010, o SUS teve um custo médio de US\$ 1.319,15 por paciente/ano adicionado a US\$ 1.216,33 por paciente/ano de custo com medicamentos e insumos, totalizando US\$ 2.535,48 por paciente/ano. Com a DM2, que representa aproximadamente 90% da população diabética do país, o SUS tem um gasto médio de US\$ 2.108,00 por paciente/ano, considerando o seguinte fracionamento: US\$ 1.114,00 por paciente/ano ao nível de cuidados primários, US\$ 2.445,00/ano para os pacientes que necessitam de cuidados secundários e US\$ 2.810,00/ano para os pacientes que necessitam de cuidados terciários.

3. Diagnóstico da Diabetes *Mellitus*

*Prof. Dr. Waldecir Paula Lima, Prof. Ms. Antonio Roberto Doro e
Profa. Ms. Denise Alonso*

Utilizam-se, como estratégias para verificar se o indivíduo é portador de DM, o diagnóstico clínico e o diagnóstico laboratorial.

3.1 Diagnóstico clínico

O Diabetes *Mellitus* (DM) apresenta sinais e sintomas que permitem um bom diagnóstico clínico que, frequentemente, deve ser confirmado por um diagnóstico laboratorial. Tais sinais e sintomas, decorrentes principalmente da hiperglicemia, estão inevitavelmente presentes no diagnóstico do DM1. Por outro lado, a progressão do DM2 é lenta e o indivíduo pode permanecer assintomático por vários anos. Segundo a SBD (2016), os sinais e sintomas são:

- Poliúria (aumento do volume urinário)
- Polidipsia (sede em demasia)
- Polifagia (fome excessiva)
- Perda de peso
- Desidratação
- Náusea
- Dor abdominal
- Perda de sódio, potássio, cloro e fósforo (pela urina)
- Câimbras
- Tontura
- Confusão mental
- Fraqueza
- Hiperventilação com respiração ruidosa de Kussmaul
- Coma

A hiperglicemia leva à diurese osmótica, que, por sua vez, ocasiona desidratação e sede. A náusea, a dor abdominal, a perda de sódio, potássio, cloro e fósforo, as câimbras e a tontura são consequências da desidratação. A redução do estoque de nutrientes em tecidos e órgãos ocasiona emagrecimento, fraqueza e fome. A visão turva pode ser sinal de hiperglicemia.

3.2 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial de diabetes é realizado pela medida da concentração de glicose no plasma (glicemia).

De acordo com as diretrizes da SBD (2016) e da ADA (2016), atualmente são aceitos três critérios para diagnóstico de diabetes:

- glicemia de jejum (mínimo de oito horas) igual ou superior a 126 mg/dL;

- glicemia de duas horas pós-sobrecarga de 75g de glicose acima **de 200 mg/dL;**

- sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal, acrescidos de glicemia casual acima de 200 mg/dL.

Os critérios adotados para o diagnóstico laboratorial da DMG são:

- glicemia em jejum igual ou superior a **92 mg/dL;**

- glicemia de uma hora pós-sobrecarga de 75g de glicose igual ou superior a 180 mg/dL;

- glicemia de duas horas pós-sobrecarga de 75g de glicose igual ou superior a 153 mg/dL.

Os valores de glicemia considerados normais são: menor que 100 mg/dL em jejum e menor que 140 mg/dL duas horas pós-sobrecarga com 75g de glicose. Os valores de glicemia entre 100 e 125 mg/dL correspondem às categorias de glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída, de acordo com o Quadro 6.

Quadro 6 – Critérios de diagnóstico da diabetes em função dos valores de glicemia (mg/dL), segundo **SBD, 2016** e **ADA, 2016**.

| Categorias | Glicemia de jejum* | Glicemia 2 h após 75 g de glicose oral | Glicemia casual** |
|---------------------------------------|---------------------------|---|-----------------------------------|
| Glicemia normal | < 100 | < 140 | – |
| Glicemia de jejum alterada | > 100 e < 126 | – | – |
| Tolerância à glicose diminuída | – | ≥ 140 e < 200 | – |
| <i>Diabetes Mellitus</i> | ≥ 126 | ≥ 200 | ≥ 200 (com sintomas clássicos)*** |

Fonte: SBD, 2016 e ADA, 2016.

Notas:

* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas;

** Glicemia plasmática casual e aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição;

*** Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

**** O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Gillett (2009) relata que uma comissão de especialistas foi convocada para redefinir o diagnóstico de diabetes (em indivíduos não grávidas) usando a hemoglobina glicada ou

glicosilada (HbA1c) como um dos critérios. Os membros desta comissão foram nomeados a partir da indicação da *American Diabetes Association* (ADA), da *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e da *International Diabetes Association* (IDF), sendo que, ao final dos trabalhos, a comissão apresentou argumentos convincentes para a adoção de HbA1c como um teste de diagnóstico para DM. A publicação dos critérios adotados para inclusão do HbA1c como teste diagnóstico foram publicados em 2009, na edição de julho do periódico *Diabetes Care*.

Os critérios publicados são:

- Diabetes – HbA1c > 6,5% a ser confirmada em outra coleta. Dispensável em caso de sintomas ou glicemia > 200 mg/dL.
- Indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de diabetes – HbA1c entre 5,7 e 6,4%.

No entanto, existem alguns problemas para a aplicação desse parâmetro como critério diagnóstico do DM, mesmo excluindo algumas imperfeições na padronização, tais como as hemoglobinopatias, anemias hemolítica e ferropriva.

Ziemer et al., (2010) questionaram a influência das etnias, pois é consenso que os indivíduos da raça negra possuem níveis mais elevados de HbA1c quando comparados aos indivíduos da raça branca para os mesmos valores de glicemia nas situações de tolerância normal a glicose, pré-diabetes e DM.

Em 2011, a *World Health Organization* (WHO) recomendou que HbA1c de 6,5% seja compatível com o diagnóstico de DM, embora tenha considerado que as concentrações de HbA1c entre 6 e 6,4% seriam um bom parâmetro para indicar que o indivíduo teria um alto risco para evoluir à uma DM.

Em conclusão, a HbA1c como critério diagnóstico para DM

apresenta algumas vantagens, como a ausência de necessidade de jejum e menores variações por conta de interferências da vida diária. No entanto, face às suas desvantagens (maior custo, baixo acesso em algumas regiões, variações de resultados em diferentes etnias), sua utilização como critério diagnóstico ainda precisa ser melhor elucidada. Vale ressaltar que, sua utilização, como monitoração do controle glicêmico, está mantida.

Outros exames laboratoriais ou ambulatoriais podem ser realizados com o objetivo de monitoração do controle glicêmico, mas não são utilizados com fins diagnósticos:

- Glicosúria – Concentração de glicose na urina. Ocorre nas glicemias elevadas, acima de 180 mg/dL;

- Glicemia capilar – Concentração de glicose no sangue, medida por punção na ponta do dedo ou lóbulo da orelha;

- *Continuous Glucose Monitor System (CGMS)* – Sistema de monitoramento contínuo da glicose, que mede a variabilidade da concentração de glicose no interstício. Em situações estáveis, a concentração será semelhante à plasmática (ou capilar). No entanto, quando houver oscilações na glicose sanguínea, esta pode estar entre 1,3 e 2,6 mmol/L (23,4 a 46,8 mg/dL) acima do valor medido pelo CGMS, em razão do atraso biológico que ocorre entre a concentração de glicose no interstício e no plasma¹.

4. Fisiopatologia e complicações agudas e crônicas da Diabetes *Mellitus*

Prof. Dr. Waldecir Paula Lima e Prof. Dr. Ricardo Zanuto Pereira

Como já descrito neste documento, entende-se que a Diabetes *Mellitus* (DM) não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, oriunda de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas (SBD, 2016). Estes distúrbios resultam nos diversos tipos de DM também já indicados neste estudo. Este capítulo tem por objetivo discorrer a respeito dos mecanismos fisiopatológicos destes tipos de DM, além de relatar as complicações agudas e crônicas associadas a esta patologia.

4.1 Fisiopatologia da Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1)

Pirot, Cardozo e Eizirik (2008) citam que a DM1 tem como característica uma grave deficiência na secreção de insulina que resulta da destruição da células β -pancreáticas, crônica e progressiva, pelo sistema imune. O desencadeamento da autoimunidade contra a célula β é causado, provavelmente, por agentes ambientais que atuam quando existe predisposição genética. Uma vez ativadas, células imunes invadem as ilhotas, e os efeitos deletérios sobre as células β são mediados por mecanismos relacionados a Fas/FasL, a perforina/granzima, a espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, assim como a citocinas pró-inflamatórias.

A ligação destas citocinas com seus receptores na célula β , ativa MAPK e fatores de transcrição STAT-1 e NF κ B, provocando prejuízo funcional, estresse de retículo endoplasmático e, por fim, apoptose. Com objetivo didático, a Figura 01 mostra uma sequência de eventos que culmina com a apoptose das células secretoras de insulina. São eles:

(A) Nas fases iniciais da **insulite**¹, a atividade local das *Antigen Presenting Cells* (APC) ou células apresentadoras de antígeno (APC) recruta e ativa as células T *helper* CD4+ por meio da migração dos linfonodos pancreáticos, pela apresentação de antígenos para as células β -pancreáticas e pela liberação de citocinas/quimiocinas;

(B) As células T *helper* CD4+, por sua vez, estimulam as APCs à secretarem citocinas e óxido nítrico;

(C) Estas citocinas induzem a secreção de outras citocinas/quimiocinas pelas células endoteliais que intensificam o recrutamento de células imunes para as Ilhotas de Langerhans que, junto com as citocinas, ativam as células T citotóxicas CD8+;

(D) As células β -pancreáticas também secretam citocinas/quimiocinas em resposta à infecção viral e às citocinas, aumentando ainda mais o recrutamento e a ativação das células imunes. Por sua vez, a atividade das células T citotóxicas CD8+, vão induzir a apoptose das células β -pancreáticas por meio:

(E) da via Fas;

(F) do sistema Granzima/Perforina;

(G) da Interleucina-1 β (IL-1 β), ativando o NF-kB, PKC quinase, p38 e JNK;

(H) do Fator de necrose tumoral α (*TNF α*), ativando a caspase-8, NF-kB, MAPK (p38 e JNK);

(I) e do Interferon γ (IFN- γ) ativando Stat-1 e da ERK quinase.

1 É processo de destruição das células β -pancreáticas que ocorre pela agressão imunológica mediada por células linfocitárias e macrófagos, caracterizando, portanto, a presença de infiltrado inflamatório do tipo linfomononuclear. Destaca-se, então, que este é um processo dependente da imunidade celular (BALDA; PACHECO-SILVA, 1999).

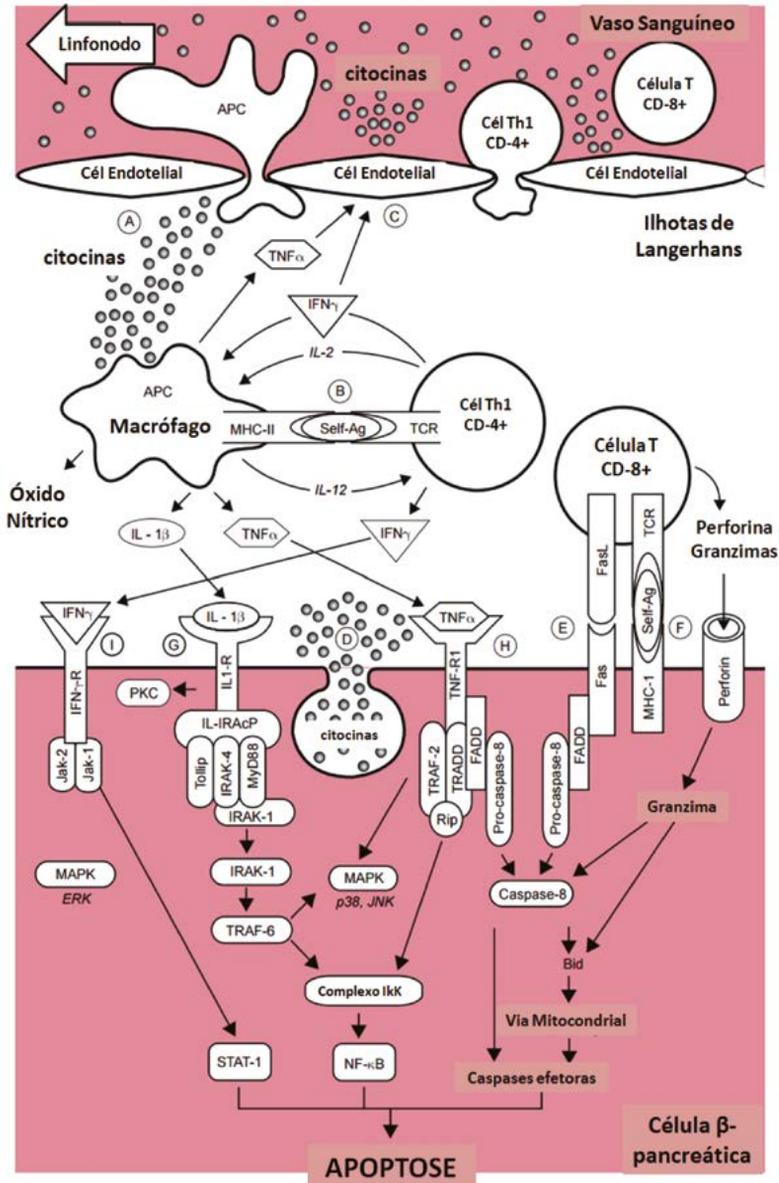


Figura 1 – Representação esquemática da ação autoimune nas células β -pancreáticas em portadores da DM1.

Fonte: Adaptado de Piroet et al., 2008.

4.2 Fisiopatologia da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2)

Por muito tempo, considerou-se que a falência na secreção das células Beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas era uma condição específica dos portadores da DM1, assim como as formas genéticas de diabetes e diabetes oriundas da perda funcional do pâncreas influenciada por agentes externos ou por doença pancreática da porção exócrina influenciando na função endócrina. Entretanto, a literatura acadêmica atual indica que a DM2 também ocorre em indivíduos geneticamente predispostos e expostos a influências do ambiente, associados a fatores diversos como gênero, idade e etnia, entre outros.

Palmer et al. (2015), em recente estudo de coorte desenvolvido com população americana de origem hispânica, relatam forte contribuição de fatores genéticos na alteração da secreção pancreática e sensibilidade periférica ao hormônio insulina, resultando em alteração glicêmica com consequente DM2. Cnop et al., (2007) citam que, por predisposição genética, parentes de primeiro grau de portadores de DM2 têm maior probabilidade de apresentarem resistência periférica à insulina (RPI), resultando em intolerância à glicose e, posteriormente, possivelmente em DM2.

Os fatores ambientais possuem um importante papel no desenvolvimento da DM2, destacando-se o sedentarismo e a ingestão de alimentos com excessiva concentração calórica. Estas situações convergem para que o indivíduo saia da condição eutrófica e atinja níveis de sobrepeso e obesidade, hipertrofiando o tecido adiposo branco.

Queiroz et al., (2009) citam que o tecido adiposo deixou de ser visualizado pela comunidade acadêmica como um simples tecido para “depositar lipídios” a partir da descoberta de algumas moléculas bioativas que este sintetiza. Alguns destes peptídeos bioativos, com características hormonais, justificam a inclusão

do tecido adiposo branco na relação dos órgãos endócrinos. Estas secreções endócrinas são conhecidas como adipocinas.

Entre as diversas adipocinas secretadas pelo tecido adiposo, algumas apresentam função relacionada à secreção e à recepção da insulina nos tecidos periféricos, impactando na resistência periférica à insulina e na hiperglicemia. São elas: Resistina (ZHANG et al., 2016), Adiponectina (DE BOER et al., 2016), Apelina (KARBEEK et al., 2014), Visfatina (LIANG et al., 2016), Vaspina (DIMOVA; TANKOVA, 2015; ZHUANG et al., 2015) e Omentina (HERNÁNDEZ-DIAZ et al., 2015; AL-GAREEB; ALRUBAI; SULIAMAN, 2016), entre outras.

O envelhecimento (LALIA et al., 2016) e a gravidez (GUPTA et al., 2016) também podem ser considerados fatores importantes que desencadeiam ou aceleram o surgimento da DM2.

Relacionados aos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DM2, Defronzo et al., (2009) citam oito problemas hormonais e metabólicos que colaboram com o surgimento da hiperglicemia, denominando-os de “octeto sinistro”. A Figura 2 aponta e enumera estes problemas, que serão descritos a seguir:

- 1- **Alterações na secreção de Glucagon pelas células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas:** ocorre aumento na secreção de glucagon, promovendo maior estimulação da “produção” hepática aumentada de glicose (entenda-se o termo “produção” pelos processos de gliconeogênese e glicogenólise hepáticas), resultando em hiperglicemia;
- 2- **Alterações na secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas:** ocorre diminuição da secreção de insulina, impactando diretamente a glicemia de jejum e pós-prandial, promovendo aumento;

- 3- **Alteração na secreção das incretinas pelos enterócitos do intestino:** ocorre uma diminuição da secreção de peptídeo semelhante ao glucagon ou *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e polipeptídeo inibitório gástrico ou *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP), além de uma resistência à esses hormônios junto à célula beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas, promovendo redução da secreção de insulina pós-prandial, aumentando os níveis de glicose plasmática (OH, 2016);
- 4- **Aumento da lipólise em adipócitos:** ocorre aumento na concentração de ácidos graxos livres (AGL), maximizando a resistência periférica à insulina (RPI) e prejudicando as funções secretoras das células beta pancreáticas, com consequente aumento da glicemia;
- 5- **Aumento da reabsorção de glicose nos rins:** ocorre em função dos DM2 apresentarem uma maior expressão gênica das proteínas SGLT2 (cotransportador de sódio e glicose do tipo 2), que são responsáveis por cerca de 90% da reabsorção renal de glicose. Este fato promove exacerbada reabsorção de glicose com consequente glicotoxicidade, aumento do RPI e disfunção das células beta pancreáticas (DEFRONZO et al., 2012);
- 6- **Diminuição da captação de glicose pela célula muscular:** ocorre em função do aumento da RPI, promovendo o aumento da glicemia de jejum e pós-prandial;
- 7- **Disfunção de neurotransmissores:** No cérebro, a secreção alterada de alguns neurotransmissores como a serotonina (OH, 2016) e o ácido aminogamabutírico ou *Gamma Aminobutyric Acid (GABA)* (WAN et al., 2016) em conjunto com a resistência à insulina, promovem falhas em diversas vias de sinalização, podendo acarretar na elevação da glicemia (OH, 2016);

- 8- **Aumento da “produção” de glicose hepática ou *Hepatic Glucose Production (HGP)***: ocorre em estado basal mesmo com a presença da hiperinsulinemia em jejum, caracterizando a RPI. Ocorre também no período pós-prandial.

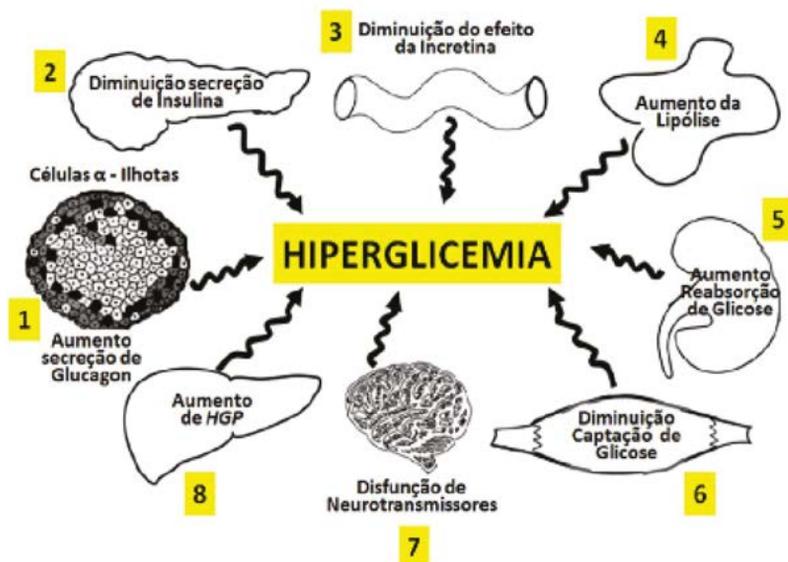


Figura 2 – “Octeto Sinistro” da patogênese do DM2. HGP: *Hepatic Glucose Production* ou produção hepática de glicose.

Fonte: Adaptado de De Fronzo et al., 2009.

4.2.1 Resistência à insulina e Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2)

Dedoussis et al., (2007) citam que, na população em geral, a resistência à insulina (RI) pode surgir muitos anos antes do início da DM2, tendo origem multifatorial, inclusive genética. A RI e a redução na produção de insulina são as principais características

relacionadas à patogênese DM2. Os mesmos autores relatam que o estilo de vida moderno associado ao sedentarismo, além da obesidade abdominal e a excessiva secreção de algumas adipocinas são fatores que podem causar a RI.

Na fase inicial, a tolerância normal à glicose é preservada e compensada pela hiperinsulinemia (aumento da concentração de insulina no sangue). Posteriormente, ocorre um aumento da RI com uma contínua diminuição da secreção de insulina, em função de um aumento da glicemia e dos ácidos graxos livres (AGL), levando a uma superprodução de *Reactive Oxygen Species/ROS* ou Espécies Reativas de Oxigênio/EROs com o aumento do estresse oxidativo e alteração da via de transdução de sinais da cascata hormonal (de insulina). Este fato causaria inibição da atividade e da secreção da insulina, acelerando o início da DM2, conforme mostrado na Figura 3.

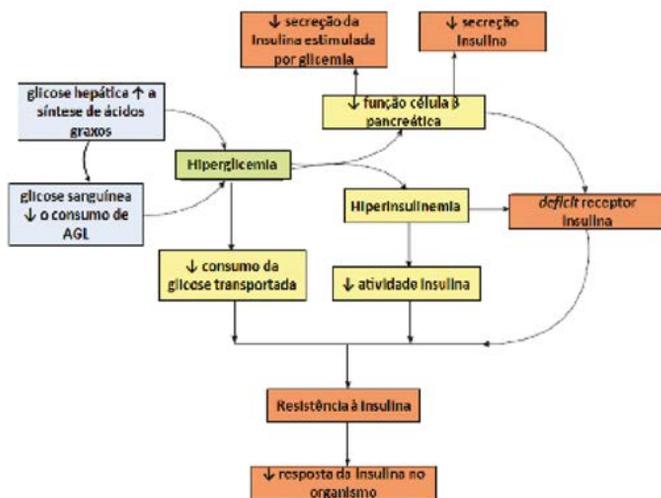


Figura 3 – Desenvolvimento da resistência à insulina e sua consequente disfunção das células β-pancreáticas

Fonte: Adaptado de Tangvarasittichai, 2015.

*Nota: AGL: Ácidos Graxos Livres (presentes no plasma sanguíneo).

Importante ressaltar que o excesso de AGL influencia diretamente na RI, pois ativa os receptores de membrana denominados *Toll like Receptors-4 (TLR-4)*, estimulando algumas vias inflamatórias que podem alterar a captação de glicose a partir da sinalização da insulina (DASU; JIALAL, 2010).

Sendo assim, Andreasen et al., (2011) citam que no momento que os AGL são receptados pelos *TLR-4* na membrana celular, ativam um processo inflamatório a partir do *c-jun N-terminal kinase (JNK)* e do *Ikappa B kinase (IkK)*, para agirem junto ao *Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1)* ou Substrato-1 do Receptor de Insulina, prejudicando sua fosforilação em resíduos de tirosina (facilitando em serina), o que alteraria a atividade do segundo mensageiro *Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-K)* e resultaria em uma posterior diminuição da expressão e translocação do *Glucose Transporter-4 (GLUT-4)* ou Transportador de Glicose do tipo 4 até a membrana.

4.2.2 Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

Lima (2009) cita em seu livro *Lipídios e Exercício: Aspectos fisiológicos e do treinamento*, que a dislipidemia é muito frequente na DM, principalmente na DM2.

Vijayaraghavan (2010), em seu artigo de revisão, mostra que a dislipidemia afeta cerca de 50% dos pacientes com DM2, além de ser considerada um fator de risco cardiovascular caracterizado por elevada concentração plasmática de triacilglicerol – *Very Low-density Lipoprotein (VLDL)* ou Lipoproteína de Muito Baixa Densidade e de *Low-density Lipoprotein (LDL)* ou Lipoproteína de Baixa Densidade e baixa concentração plasmática de *High-density Lipoprotein (HDL)* ou Lipoproteína de Alta Densidade, conforme mostrado na Figura 4.

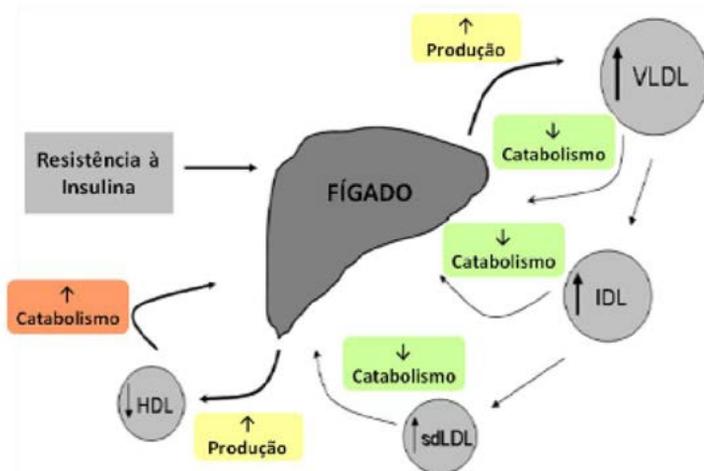


Figura 4 – Dislipidemia aterogênica e alterações no metabolismo das lipoproteínas associada com DM2. A resistência à insulina está associada com: a síntese aumentada de *VLDL*, *IDL* e *sdLDL*, além da diminuição do *HDL*.

Fonte: Adaptado de Nesto, 2005.

*Nota: **IDL**: *intermediate-density lipoprotein* ou Lipoproteína de Densidade Intermediária.

sdLDL: *small, dense low-density lipoprotein* ou Lipoproteína pequena de Baixa , porém mais densa, Densidade.

Lima (2009) ainda cita que a alteração lipoproteica na diabetes mais comum é a elevação plasmática de triacilglicerol/*VLDL*, em virtude de uma superprodução hepática de *VLDL*, talvez decorrente de um maior fluxo de substratos para sua síntese em direção ao fígado, como glicose e ácidos graxos livres.

Com a falta de ação adequada da insulina, decorrente da resistência à insulina no DM2, ou em razão de sua ausência no DM1 não tratado, a lipólise aumenta. Não é apenas por essa

razão que ocorre superprodução de *VLDL*, já que a insulina possui efeito permissivo na síntese de *VLDL* no fígado. O estado de resistência à insulina, que é caracterizado pela presença de hiperinsulinemia, pode levar a uma maior síntese dessa lipoproteína.

Além disso, em virtude, principalmente, da resistência à insulina, a remoção de *VLDL* e triacilglicerol no plasma está prejudicada, pois a insulina é capaz de estimular a enzima endotelial lipase lipoproteica/LPL, que hidrolisa os lipídios das lipoproteínas para captação tecidual de ácidos graxos livres.

Adiels et al., (2005), em um estudo experimental com 30 homens, sendo 10 portadores de DM2, apontam que a resistência à insulina e a DM2 estão associadas com o excesso de produção hepática de partículas *VLDL1* semelhantes em tamanho e composição à de indivíduos não diabéticos, sugerindo que a hiperglicemia é uma “força motriz” que agrava a superprodução de *VLDL1* no DM2.

Lima (2009) *apud* Jenkins et al. (2003), relata dados que demonstram que as elevações na concentração de *LDL* são mais comuns em pacientes com DM2 do que em indivíduos não diagnosticados diabéticos. Porém, tanto o colesterol total quanto o *LDL* não são comumente elevados nos diabéticos, ou são apenas levemente alterados, comparados com indivíduos controle. Apesar de, em geral, os indivíduos diabéticos não apresentarem alteração na concentração do *LDL*, é normal que demonstrem alterações na partícula do *LDL*. A alteração mais comum nesses indivíduos é uma maior concentração de uma partícula de *LDL* mais densa e menor, conhecida como *sdLDL* ou subclasse do tipo B. Atualmente, existem evidências demonstrando que maiores concentrações dessa partícula estão associadas ao risco de desenvolvimento de doença coronariana.

Em relação a *HDL*, Lima (2009) *apud* Jenkins et al., (2003)

e Laakso (1997) cita que a concentração de HDL plasmático está geralmente reduzida em pacientes com diabetes, quando comparados com indivíduos normoglicêmicos. Uma possível causa dessa redução de *HDL* é um maior ritmo de retirada dessa lipoproteína do plasma, o que confirmaria sua redução. Outro fator que poderia levar a essa redução é a alteração no metabolismo de *VLDL*, por meio da redução de sua retirada do plasma em razão da baixa atividade da lipase lipoproteica. Não só com o *LDL* como também com o *HDL* ocorre alteração em suas partículas. O *HDL*, em indivíduos diabéticos, apresenta uma partícula com conteúdo de lipídios aumentado. A redução do *HDL* e sua alteração comumente encontrada em diabéticos estão associadas ao maior risco de doenças cardiovasculares.

4.3 Fisiopatologia da Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG)

Fasshauer et al., (2014) apontam que, na gravidez normal, a resistência à insulina aumenta no segundo trimestre para níveis similares aos atingidos na DM2. Os mesmos autores citam, contudo, que a maioria das mulheres permanece normoglicêmicas devido a adequada compensação das células β -pancreáticas com maior secreção de insulina. No entanto, pode ocorrer o desenvolvimento da DMG nos casos em que a compensação das células β -pancreáticas torna-se inadequada para o nível de resistência à insulina e à produção hepática de glicose.

A GDM é uma condição de intolerância aos carboidratos com início, ou com primeiro reconhecimento, durante a gravidez (METZGER et al., 2010).

A incidência de GDM é mais alta quando a grávida apresenta idade avançada e obesidade (TEEDE et al., 2001). Conforme

modelo proposto de inflamação e resistência à insulina em obesidade, gravidez e DMG por Abell et al., (2015) (Figura 5), as mulheres obesas têm características de inflamação crônica de baixo grau, manifestada pelo aumento do *Tumour Necrosis Factor alpha* (TNF- α) ou Fator de Necrose Tumoral alfa, das interleucinas 6 e 12 (IL-6 e IL-12) e da *high sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) ou proteína C-reativa de alta sensibilidade.

A obesidade e a obesidade na gravidez podem contribuir para o surgimento da resistência à insulina com conseqüente DMG em função de promover alteração na secreção de algumas adipocinas, tais como uma elevada secreção de leptina, resistina, visfatina, *retinol-binding protein-4* (RBP4) ou retinol vinculado à proteína-4 e *adipocyte fatty acid-binding protein* (AFABP) ou proteína de ligação dos ácidos graxos no adipócito e uma diminuição significativa da secreção de adiponectina (FASSHauer et al., 2014).

As mulheres grávidas e obesas caracterizam-se pela presença de inflamação e ainda por uma resposta imune predominante (linfócitos Th-2), o que pode contribuir para complicações na gravidez. Alguns hormônios da placenta, assim como a produção anormal de alguns fatores de crescimento e de remodelação de tecidos, podem contribuir para a inflamação e aumento da resistência à insulina. A DMG também se desenvolve quando ocorre alguma disfunção das células β -pancreáticas ou por anormalidades na secreção de outras adipocinas e citocinas, aumento de ácidos graxos livres (AGL) e triacilglicerol plasmático (TAG), baixa concentração de vitamina D e disfunção endotelial.

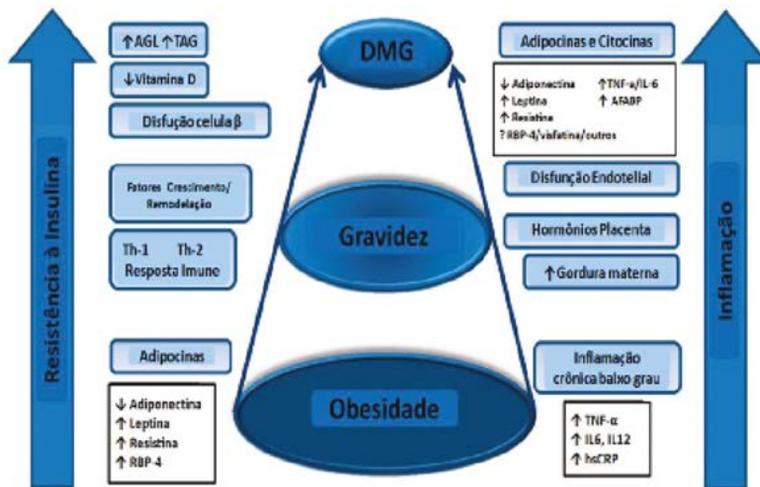


Figura 5 – Modelo proposto de inflamação e resistência à insulina em obesidade, gravidez e Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG).
 Fonte: Adaptado de Abell et al., 2015.

*Notas: **AGL**: Ácido Graxo livre; **TAG**: Triacilglicerol; **Th1**: Linfócitos T helper do tipo 1; **Th2**: Linfócitos T helper do tipo 2; **RBP-4**: *retinol-binding protein-4* ou Retinol vinculado à proteína-4; **TNF-α**: *Tumour Necrosis Factor alpha* ou Fator de Necrose Tumoral alfa; **AFABP**: *adipocyte fatty acid-binding protein* ou Proteína de ligação dos ácidos graxos no adipócito; **IL6**: Interleucina 6; **IL12**: Interleucina 12; **hsCRP**: *high sensitivity C-reactive protein* ou proteína C-reativa de alta sensibilidade.

Segundo a SBD (2016), os fatores de risco para o aparecimento de DMG são:

- Idade ≥ 35 anos;
 - Sobrepeso, obesidade ou ganho de peso excessivo na gravidez atual;
- Deposição central excessiva de gordura corporal;

- História familiar de DM em parentes de primeiro grau;
- Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio (excesso de líquido amniótico), hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual;

Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia (recém-nascido com peso elevado) ou DMG;

- Síndrome de ovários policísticos;
- Baixa estatura (menor que 150 cm).

As mulheres que apresentam DMG devem ser reavaliadas de quatro a seis semanas após o parto e reclassificadas como apresentando normoglicemia, glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou DM (SBD, 2016).

O Quadro 7 foi desenvolvido com o objetivo de apontar superficialmente, de forma comparativa, as principais características fisiopatológicas e gerais dos dois tipos mais encontrados de DM na população.

Quadro 7 – Características das DM1 e DM2.

| Características | DM1 | DM2 |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|
| Frequência | 5-10% dos casos de diabetes | 90-95% dos casos de diabetes |
| Idade e somatotipo | Crianças e adolescentes magros | Adultos acima de 40 anos obesos |
| História familiar | Rara (menos de 6%) | Frequente (20-40%) |
| Produção de insulina | Baixa ou ausente | Baixa, normal ou elevada |
| Anticorpos: IAA, ICA, anti-IA2 e anti-GAD | Presentes | Ausentes |
| Sinais e sintomas da DM | Geralmente presentes | Sem sintomas em até 50% dos casos |

| Características | DM1 | DM2 |
|--------------------------|-------------|---|
| Complicação aguda | Cetoacidose | Estado hiperosmolar |
| Tratamento | Insulina | Antidiabéticos orais; Insulina pode ser necessária após anos de doença |

Fonte: Adaptado de De Angelis et al., 2010.

4.4 Complicações agudas e crônicas da Diabetes Mellitus

4.4.1 Complicações agudas

As complicações agudas do tratamento no portador de DM são a hiperglicemia (alta concentração de glicose no sangue) e hipoglicemia (baixa concentração de glicose no sangue).

As hiperglicemias no portador de DM tratado podem ocorrer por doses insuficientes de insulina, não uso do antidiabético oral, menor frequência e duração da atividade física habitual, alimentação excessiva, transtorno de ordem emocional e doenças infecciosas. No que tange aos episódios de hipoglicemia, entendem-se como principais determinantes as doses elevadas de insulina, os exercício com frequência, duração e/ou intensidade maiores que o habitual e a alimentação insuficiente (COSTA; ALMEIDA NETO, 2009).

Segundo a ADA (2016), as hipoglicemias podem ser classificadas em três categorias: leve, moderada ou grave. São definidas da seguinte forma:

- Hipoglicemia leve (glicemia entre de 61 e 70 mg/dL): não

afeta o estado neurológico do indivíduo, podendo esse resolvê-lo sem dificuldades. Tem como principais sintomas taquicardia, palpitações, sudorese, tremores, tontura e visão borrada.

- Hipoglicemia moderada (glicemia entre de 51 e 60 mg/dL): o estado de consciência do indivíduo está alterado, mas o mesmo continua a ter o grau de alerta suficiente para detectar e tratar a situação. O indivíduo apresenta alteração das funções motoras e confusão mental;
- Hipoglicemia severa (glicemia abaixo de 50 mg/dL): quando o indivíduo não é capaz de resolver por si mesmo este estado, necessitando do auxílio de outras pessoas. Leva o indivíduo a perda de consciência, coma e convulsões.

Gonçalves (2009) cita que, no seu dia a dia, um indivíduo não portador de DM está sujeito a oscilações permanentes na concentração plasmática de glicose – o nível glicêmico tende a aumentar após uma refeição e a diminuir progressivamente no intervalo entre refeições. Para manter a homeostase da glicemia, apesar destas oscilações de concentração, o organismo dispõe de um complexo sistema de regulação e contrarregulação, baseado em hormônios, que previne situações extremas, mantendo a concentração plasmática de glicose numa gama estreita de valores, que segundo a ADA (2016), varia entre 70-200 mg/dL. A Figura 6 ilustra parte desse sistema de regulação homeostático da glicemia.

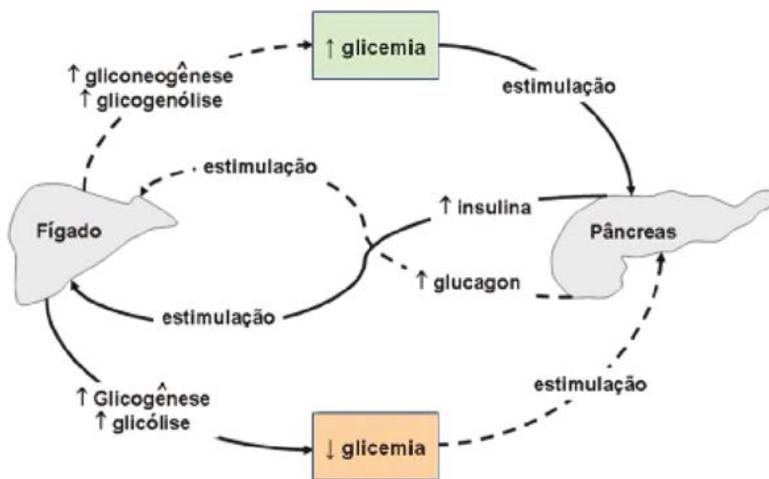


Figura 6 – Manutenção homeostática da glicemia, relacionada à ação dos hormônios Insulina e Glucagon secretados pelo pâncreas com ação no fígado

Fonte: Adaptado de Gonçalves, 2009.

4.4.2 Complicações crônicas

As complicações crônicas no portador de diabetes podem ocorrer devido à suscetibilidade genética, por falha no tipo de tratamento, que não corrige a hiperglicemia, e ainda por fatores agravantes, como hipertensão arterial, tabagismo, padrões alimentares, dislipidemias, que associados à hiperglicemia favorecem o seu aparecimento (SBD, 2016).

As complicações crônicas são divididas em microangiopatias, que englobam as retinopatias e nefropatias, macroangiopatias coronariana, cerebral e de membros inferiores, e neuropatias periférica e autonômica.

A retinopatia diabética é uma das principais complicações relacionadas ao DM e a principal causa de cegueira em idade produtiva, ou seja, entre 20 e 74 anos (ESCARIÃO et al., 2008).

Segundo estudo clássico de Foss et al., (1989), após 20 anos de diagnóstico, 90% dos portadores de DM1 e 60% dos portadores de DM2 apresentarão algum grau de retinopatia. A principal causa de diminuição na acuidade visual na retinopatia diabética é o edema macular, que pode estar presente das fases iniciais da retinopatia até casos onde há doença proliferativa grave.

A retinopatia diabética tem classificação de acordo com a gravidade, podendo ser não proliferativa leve, não proliferativa moderada, não proliferativa grave e proliferativa, quando há a neovascularização e hemorragia vítrea pré-retiniana (ESTEVES et al., 2008).

A nefropatia diabética é uma complicação crônica do diabetes associada a um importante aumento da mortalidade, principalmente por doença cardiovascular (VALMADRID et al., 2000) e é a principal causa de insuficiência renal crônica de pacientes em diálise (GROSS et al., 2005). Gross et al. (2005) ainda citam que a nefropatia diabética está presente em 40% dos portadores de DM1 e entre 5% e 20% dos portadores de DM2.

A macroangiopatia no portador de diabetes é a própria doença aterosclerótica que incide na população em geral, porém de maneira mais precoce, mais frequente e mais grave no portador de diabetes. Apresenta risco de desenvolvimento de doença cardiovascular igual ao de uma pessoa sem diabetes que já tenha tido um evento cardiovascular. Portanto, o indivíduo com diabetes é considerado um potencial paciente de doença cardiovascular (SBD, 2016).

Segundo Boulton et al., (2005), a neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes portadores de diabetes, excluindo-se outras causas de neuropatia. Em geral, o acometimento patológico do sistema nervoso é muito amplo e, muitas vezes, bastante grave no portador de diabetes. A prevalência da neuropatia diabética atinge níveis elevados com a evolução temporal da doença, chegando a 50% de lesões neuropáticas

As neuropatias apresentam-se de duas formas: polineuropatia sensorio-motora simétrica e neuropatia autonômica.

A polineuropatia sensorio-motora simétrica é a mais frequente e tem como sintomas dormência ou queimação em membros inferiores, formigamentos, pontadas, agulhadas em pernas e pés, desconforto ou dor ao toque de lençóis e cobertores e queixa de diminuição ou perda de sensibilidade térmica, tátil ou dolorosa (SBD, 2016), contribuindo assim para o “pé diabético” e o malperfurante plantar. Ainda que a maior parte dos sintomas se localize nos membros inferiores, os membros superiores podem também ser afetados.

A neuropatia autonômica apresenta anormalidades no controle pressórico como hipotensão postural e hipertensão noturna, diminuição da resposta cardiovascular a estímulos como o exercício, por exemplo, visão noturna diminuída, diminuição da termorregulação, disfunção erétil, bexiga neurogênica e gastroparesia.

5. Proteína transportadora de glicose na célula muscular (GLUT-4): vias intracelulares dependentes e independentes de insulina

Prof. Dr. Waldecir Paula Lima

Ribeiro et al. (2011) relatam, em específico estudo de revisão, que a regulação da captação de glicose dependente de insulina pelas células musculares ocorre por meio da ativação de uma série de proteínas intracelulares. Saltiel e Kahn (2001) demonstram, na Figura 7, que a ligação da insulina com a subunidade alfa de seu receptor (IR) causa um aumento da atividade da tirosina kinase da subunidade beta, levando a autofosforilação deste receptor e a fosforilação do *Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1)* ou Substrato-1 do receptor de insulina. A partir deste ponto, ocorre a sinalização de duas vias distintas, cujos finais ocorrem por meio da translocação da *Glucose Transporter type 4 (GLUT-4)* ou proteína transportadora de glicose para a membrana sarcoplasmática e para os túbulos T, captando a glicose por meio da difusão facilitada.

Na primeira via, o IRS-1 se liga a subunidade regulatória do fosfatidilinositol 3-kinase (PI3-kinase), que ativa a subunidade catalítica 110 desta enzima. A PI3-kinase catalisa a produção das metades dos fosfoinositídeos, que ativam as kinases dependentes dos fosfoinositídeos (PKD), incluindo a PKD-1. Um alvo desta cascata de sinalização é a Akt/proteína kinase B (Akt/PKB). A ativação dessas proteínas resulta na translocação do GLUT-4 (HENRIKSEN, 2002). Já a segunda via está relacionada ao gene Cbl, que se encontra associado à proteína CAP (RIBON; SALTIEL, 1997). Quando o Cbl é fosforilado, ocorre translocação do complexo Cbl-CAP, que recruta a proteína Crk II. Esta proteína também forma um complexo com a proteína C3G, que quando translocada, fosforila a proteína G da proteína TC10. A

TC10, uma vez ativada, providencia um segundo sinal para o GLUT-4 (CHIANG et al., 2001).

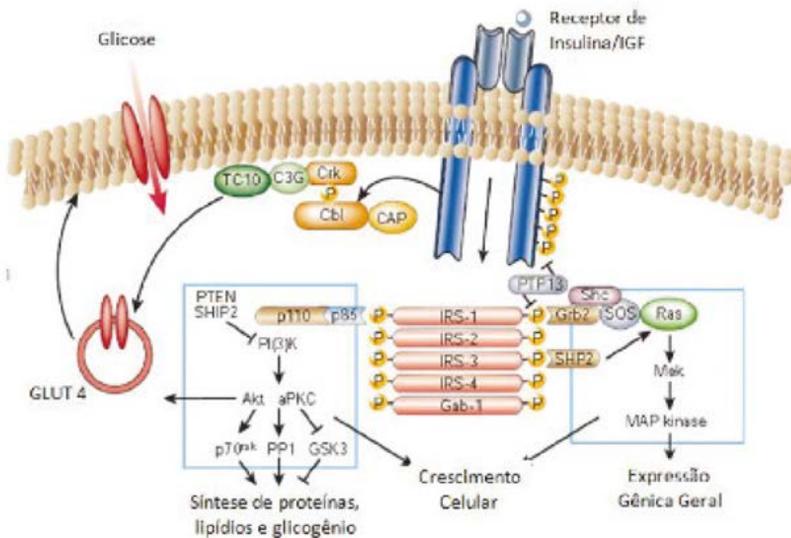


Figura 7 – Recepção e mecanismos intracelulares ativados pelo hormônio Insulina.

Fonte: Adaptado de Saltiel e Kahn, 2001.

Conforme ilustrado na Figura 8, Alvim et al. (2015) apontam que o transporte de glicose para as células musculares também é estimulado por mecanismos independentes da insulina, como a contração muscular que aumenta, entre outras, a ativação da enzima *Adenosine Monophosphate Kinase/AMPK* ou Proteína Quinase ativada por Monofosfato de Adenosina. A *AMPK* é uma enzima ativada pela diminuição da carga energética celular (KURTH-KRACZEK et al., 1998), que aumenta a translocação de *GLUT-4* para a superfície da membrana plasmática (sarcolema). Um dos mecanismos responsáveis pela maior ativação da *AMPK* é o aumento nas razões *AMP/ATP* (*Adenosine Monophosphate/*

Adenosine Triphosphate) e creatina/fosfocreatina (KEMP et al., 1999). A atividade contrátil altera o status energético das células musculares esqueléticas, e dependendo da intensidade das contrações pode haver diminuições significantes nas concentrações de fosfocreatina e *ATP*, levando a uma maior ativação da *AMPK* (JESSEN; GOODYEAR, 2005). Outro mecanismo a ser citado é o aumento da concentração miocelular de cálcio devido à contração muscular (ALVIM et al., 2015; HOLLOSZY; HANSEN, 1996).

A contração muscular é iniciada pela despolarização da membrana sarcoplasmática e dos túbulos T, disparando o gatilho para a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. O aumento intracelular de cálcio leva a uma interação entre os filamentos de actina e miosina, permitindo o desenvolvimento de tensão nas fibras. A *calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase/CaMKK* ou cálcio/calmodulina dependente da proteína kinase, uma molécula sensível ao cálcio ionizado, é ativada e, conseqüentemente, aumenta a ativação da *AMPK* (JORGENSEN; ROSE, 2008; JESSEN; GOODYEAR, 2005).

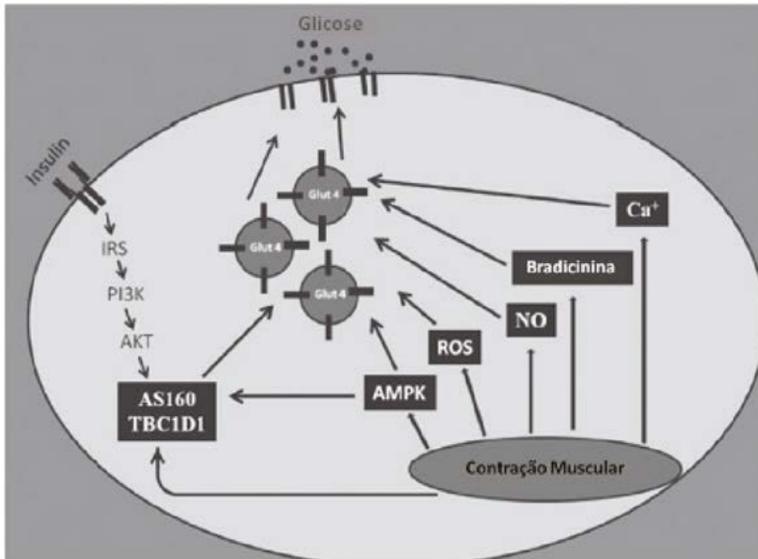


Figura 8 – A contração muscular promovendo a translocação das proteínas transportadoras de glicose (GLUT-4) para a membrana celular a partir da ativação de moléculas sinalizadoras.

Fonte: Adaptado de Alvim et al., 2015.

*Notas: **Ca⁺⁺**: Cálcio, **NO**: Óxido Nítrico, **ROS**: Espécies Reativas de Oxigênio, **AMPK**: Proteína Quinase ativada por Monofosfato de Adenosina, **AS160**: substrato Akt de 160 kDa.

6. Tratamento para portadores de Diabetes *Mellitus*

*Prof. Ms. Antonio Roberto Doro, Profa. Ms. Denise Alonso e
Prof. Dr. Waldecir Paula Lima*

De maneira geral, o tratamento para o portador de DM está baseado na educação, tratamento medicamentoso, alimentação e exercício físico. Em função disto, vislumbra-se a importância do trabalho desenvolvido por uma equipe multiprofissional, que inclui diversos profissionais da área da saúde, como os médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, profissionais de educação física e outros.

No que tange ao tratamento medicamentoso, são utilizadas insulina e antidiabéticos orais, que podem ser hipoglicemiantes, anti-hiperglicemiantes ou estimulantes da secreção de insulina de forma glicose-dependente e supressores da secreção de glucagon (SBD, 2016).

Com o objetivo de reduzir a hiperglicemia, os antidiabéticos orais agem aumentando a secreção de insulina, diminuindo a resistência periférica à ação da insulina, diminuindo a liberação da glicose hepática e diminuindo a absorção de carboidratos após as refeições, conforme mostrado no Quadro 8.

Quadro 8 – Descrição do nome comercial, tempo de ação dos antidiabéticos orais utilizados no tratamento do DM2 e risco de hipoglicemia durante o exercício.

| Medicamento | Mecanismo de ação | Nome comercial | Ação em horas | Risco de hipoglicemia durante o exercício |
|-----------------------------------|---|---------------------------------------|----------------------|--|
| SULFONILUREIAS | | | | |
| Clorpropamida | ↑ Produção de insulina; ↑ Receptores de insulina no tecido muscular e adiposo; ↓ Produção hepática de glicose. | Diabinese® | 40 a 60 | ALTO |
| Glibenclamida | | Daonil®, Lisaglucon®, Euglucon® | 6 a 12 | |
| Glipizida | | Minidiab® | 4 a 10 | |
| Glicazida | | Azukon MR®, Diamicon® MR | até 24 | |
| Glimepirida | | Amaryl®, Azulix®, Glimesec®, Bioglic® | até 24 | |
| BIGUANIDAS | | | | |
| Metformina | ↑ Número de receptores de insulina; ↓ Formação de glicose pelo fígado; ↓ Absorção de glicose no intestino. | Glucoformin®, Dimefor®, Glifage® | 2 a 12 | BAIXO |
| | | Glifage® XR, Meta® SR | até 24 | |
| INIBIDOR ALFA-GLICOSIDASES | | | | |

| Medicamento | Mecanismo de ação | Nome comercial | Ação em horas | Risco de hipoglicemia durante o exercício |
|--------------------|--|-------------------------|-----------------------|--|
| Acarbose | Bloqueio por competição em receptores de enzimas digestivas; Retarda a absorção de carboidrato. | Glucobay®, Aglucose® | Período pós-alimentar | BAIXO |

GLITAZONAS

| | | | | |
|---------------|--|----------|--------|-------|
| Rosiglitazona | ↑ A sensibilidade dos receptores de insulina no tecido muscular e adiposo; ↓ A produção de glicose pelo fígado. | Avandia® | até 24 | MÉDIO |
| Pioglitazona | | Actos® | até 24 | |

METIGLINIDAS

| | | | | |
|-------------|---|------------------------|-------|-------|
| Repaglinida | ↑ A produção de insulina de forma rápida e de curta duração. | Prandin®, Novonorm® | 3 a 5 | BAIXO |
| Nateglinida | | Starfix® | 2 | |

| Medicamento | Mecanismo de ação | Nome comercial | Ação em horas | Risco de hipoglicemia durante o exercício |
|--------------------|--|-----------------------|----------------------|--|
| GLIPTINAS | | | | |
| Stagliptina | ↑ A produção de insulina de forma glicose-dependente; ↓ A produção de glucagon. | Januvia® | até 24 | BAIXO |
| Vidagliptina | | Galvus® | 12 a 24 | |

Fonte: Adaptado de SBD, 2016; Costa e Almeida, 2009.

Já citadas nestas recomendações, as incretinas são hormônios produzidos e secretados pelo intestino em resposta à alimentação. De forma glicose-dependente, tem como principais funções aumentar a secreção de insulina e diminuir a secreção de glucagon. Existem dois hormônios principais: o *Glucagon Like Peptide 1* (GLP-1) e o *Glucose Dependent Insulinotropic Peptide* (GIP). O GLP-1 é o mais importante na patogenia do DM2.

O GLP-1 tem vida média de dois a três minutos, pois é inativado pela *Dipeptidyl Peptidase 4* (DPP-4), que é uma enzima também presente no aparelho digestivo.

Nos portadores de DM2, o GLP-1 está ativo, porém em menor quantidade, e o glucagon se encontra aumentado após a alimentação (COSTA; ALMEIDA, 2009).

As gliptinas agem como inibidores da DPP-4, aumentando assim a vida média do GLP-1.

Outra forma de tratamento é a utilização com aplicações subcutâneas dos análogos sintéticos de GLP-1 (Quadro 9), que não são inativados pela DPP-4.

Quadro 9 – Descreve o nome comercial e mecanismo de ação dos análogos de GLP-1.

| Medicamento | Mecanismo de ação | Nome comercial | Ação em horas | Risco de Hipoglicemia durante o exercício |
|----------------------|---|-----------------------|----------------------|--|
| ANÁLOGO GLP-1 | | | | |
| Exenatida | ↑ Nível de GLP-1; ↑ Síntese e secreção da insulina | Byetta® | 12 | NÃO EXISTE |
| Liraglutida | ↓ Produção de Glucagon | Victoza® | 24 | |

Fonte: Adaptado Costa e Almeida, 2009.

Para o tratamento do DM2 são comuns as associações, no mesmo medicamento, de antidiabéticos orais com diferentes sítios de ação, como mostrado no Quadro 10. Além disso, em muitas situações poderá haver a necessidade de inclusão da insulina como parte do tratamento.

Quadro 10 – Associação de diferentes classes de antidiabéticos orais.

| Associação de antidiabéticos orais | Nome comercial |
|---|-----------------------|
| Glibenclamida + metformina | Glucovance |
| Nateglinida + metformina | Starform |
| Rosiglitazona + metformina | Avandamet |
| Staglipitina + metformina | Janumet® |
| Vidagliptina + metformina | Galvus® Met |
| Glimepirida + metformina | Amaryl® Flex |

Fonte: Adaptado Costa e Almeida, 2009.

Para o tratamento do DM1 utiliza-se insulinoterapia, frequentemente combinando uma insulina de ação prolongada com uma de ação ultrarrápida.

Também é indicado para a insulinoterapia, o sistema de infusão contínua, que utiliza apenas insulina ultrarrápida.

As insulinas têm tempos de ação diferentes, como mostrado no Quadro 11.

Quadro 11 – Descrição do tempo de ação das insulinas e risco de hipoglicemia durante o exercício.

| Nomes comerciais | Tipo de insulina (fonte) | Início da ação | Período de ação máxima (pico) | Duração da ação (horas) | Risco de hipoglicemia durante o exercício |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| AÇÃO ULTRARRÁPIDA | | | | | |
| Humalog | LISPRO | 1 a 5 minutos | 30 minutos a 2,5 horas | 3 a 4 | ALTO |
| Novorapid | ASPARTATE | 10 a 20 minutos | 1 a 3 horas | 3 a 5 | ALTO |
| Apidra | GLULISINA | 1 a 5 minutos | 30 minutos a 2,5 horas | 3 a 4 | ALTO |
| AÇÃO RÁPIDA | | | | | |
| Humolin R | Regular (humana) | 30 minutos a 1 hora | 2 a 3 horas | 6 a 8 | ALTO |
| Novolin R | | | | | |
| AÇÃO INTERMEDIÁRIA | | | | | |
| Humolin N | NPH (humana) | 2 a 4 horas | 6 a 10 horas | 14 a 18 | MUITO ALTO |
| Novolin N | | | | | |

| Nomes comerciais | Tipo de insulina (fonte) | Início da ação | Período de ação máxima (pico) | Duração da ação (horas) | Risco de hipoglicemia durante o exercício |
|--|--|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| AÇÃO PROLONGADA | | | | | |
| Lantus | GLARGINA (humana análogo) | 1 a 2 horas | Sem pico de ação significativo | Até 24 | BAIXO |
| Levemir | DETEMIR (humana análogo) | | | 18 a 24 | |
| AÇÃO INTERMEDIÁRIA + ULTRARRÁPIDA | | | | | |
| Humalog Mix 25 | LISPRO 25 + NPL 75 (humana análogo) | 15 minutos | 1 hora | 10 a 14 | MÉDIO |
| HumalogMiix 50 | LISPRO 50 + NPL 50 (humana análogo) | 15 minutos | 1 hora | 10 a 14 | MÉDIO |
| Novo-Mix 30 | Aspartate 30 + NPA 70 (humana análogo) | 10 a 20 minutos | 2 horas | Até 24 | MÉDIO |
| AÇÃO INTERMEDIÁRIA + RÁPIDA | | | | | |
| Novolin 90/10 | Pré-mistura (humana) | 30 minutos a 1 hora | 6 a 10 horas | 14 a 18 | MUITO ALTO |
| Novolin 80/20 | | | | | |
| Novolin 70/30 | | | | | |

Fonte: Adaptado de Costa e Almeida, 2009.

O risco relacionado a episódios de hipoglicemia está baseado no período de ação máxima das insulinas e deve ser controlado ajustando-se dose de insulina e momento da realização de exercício e monitorando-se a glicemia antes e depois de sua realização.

No Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG), a primeira intervenção após o diagnóstico se refere à mudança no estilo de vida com orientação nutricional e atividade física. Caso essa intervenção não apresente sucesso nos níveis glicêmicos inicia-se o tratamento farmacológico (SBD, 2016).

Para o tratamento do DMG são utilizadas insulinas humanas de ação intermediária e rápida. Jovanovic et al. (1999), em estudo comparando a insulina humana de ação rápida e o análogo de insulina lispro, mostraram que ocorreram menos episódios de hipoglicemia no grupo que recebeu lispro como parte do tratamento, sendo assim indicado para uso no DMG.

7. Efeitos do exercício físico no tratamento da Diabetes *Mellitus*

Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Junior e Prof. Dr. Fabio Santos de Lira

Como amplamente divulgado neste documento, a DM Tipo 2 (DM2) é a doença metabólica mais prevalente no mundo, caracterizando-se por defeitos na secreção da insulina e da resistência periférica no músculo, tecido adiposo e fígado (ESSER et al., 2014).

Pacientes com DM2 tendem a apresentar disfunção diastólica no ventrículo esquerdo, disfunção endotelial e inflamação sistêmica de baixo grau com aumento de alguns marcadores inflamatórios, como Proteína C reativa e Interleucina 6, que estão relacionados à gênese da DM2 (PRADHAN et al., 2001). Como consequência, há um valor prognóstico negativo com respeito a essas doenças e taxa de mortalidade precoce.

Na célula muscular e no adipócito, a insulina é importante para promover a captação de glicose e sua utilização como fonte energética bem como a estocagem do excedente, quer na forma de glicogênio, ou na forma de gordura, após sua transformação na via da lipogênese.

A captação de glicose nesses tecidos depende da estimulação pela insulina da translocação dos transportadores de glicose, os chamados GLUTs para a membrana celular. A insulina reduz ainda a liberação de ácidos graxos destes tecidos. Além disso, sabe-se que a resistência à ação da insulina pode ser causada por uma anormalidade na transdução do sinal, isto é, em eventos pós-receptor; na interação do hormônio com seu receptor ou mesmo em eventos anteriores a esta etapa, como por exemplo, a redução da sensibilidade a insulina (TANIGUCHI et al., 2006; TSUKUMO et al., 2007; WENG et al., 2008) devido ao alto consumo de ácidos graxos, obesidade e sedentarismo (SATIA, 2010; PIMENTEL, 2010).

A prática de exercícios físicos é considerada um dos três pilares na prevenção e tratamento da Diabetes *Mellitus* (DM), juntamente com a dieta e o uso de medicamentos (PEDERSEN; SALTIN, 2015), pois está fortemente associada ao controle glicêmico, melhora da sensibilidade à ação da insulina e controle de comorbidades que elevam o risco de desenvolver DM, tais como: obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica e inflamação sistêmica de baixo grau (SBD, 2015), aumento do enchimento ventricular esquerdo (KELEMEN et al., 1990; LEVY et al., 1993) e aumento da função vasodilatadora endotelial (HIGASHI et al., 1999 a,b).

Os estudos de Cochrane (THOMAS, 2006) caracterizam-se por revisões sistemáticas sobre pesquisas de cuidados com a saúde humana e são aceitas e reconhecidas internacionalmente como o mais elevado padrão de fontes de cuidados com a saúde baseados em evidências.

Em revisão sobre prática de exercícios físicos no controle da DM publicada em 2006, Cochrane apontou que a prática de exercício físico promove aumento da sensibilidade à ação da insulina, o que leva a redução da resposta à insulina (THOMAS et al., 2006). Esta revisão confirma, também, o que já havia sido publicado em outra revisão sobre o assunto em 2001, sobre o impacto de um programa de treinamento físico de, no mínimo, sobre o controle glicêmico (BOULÉ et al., 2001).

Para melhor entendimento sobre os benefícios do exercício físico na DM, é necessário entender alguns fatores que podem levar ao quadro de resistência à insulina e, conseqüentemente à DM.

A obesidade é um dos principais fatores de risco para DM e, apesar de não estar totalmente explicada, sabe-se que a resistência à ação da insulina relacionada à obesidade progride para a DM2 por uma falha nas células pancreáticas que, para compensar essa resistência, leva a um quadro de hiperglicemia crônica. Adicionalmente, a inflamação sistêmica de baixo grau e uma ativação do sistema imune, que são observados na

obesidade abdominal, parecem exercer função na patogênese de disfunções metabólicas relacionadas à obesidade abdominal (DONATH; SHOELSON, 2011; CHAWLA et al., 2011; OUCHI et al., 2011).

A literatura científica é vasta em publicações que relacionam o exercício físico com diminuição da hiperinsulinemia com ou sem o controle dietético em pacientes com DM, apesar de estudos ainda não identificarem diminuição da insulina logo após o treino, não existem evidências que ela aumente, o que é um mais um ponto positivo para o exercício, pois a hiperinsulinemia é um fator de risco para aterosclerose e hipertensão (PEDERSEN; SALTIN, 2015).

A dosagem da glicose em jejum ou da Hemoglobina Glicada (HbA1c) não representa controle glicêmico preciso porque não reflete o que ocorre após uma refeição e durante o dia em condições de vida diária (KEARNEY; THYFAULT, 2016), embora, como já abordado neste documento, seja um parâmetro importante no diagnóstico da patologia.

Atualmente existe um corpo substancial de evidências que sugerem que a flutuação da glicemia pós-prandial está mais intimamente relacionada com morbidades micro e macrovascular e com mortalidade do que a hemoglobina glicada e glicemia em jejum e, ao contrário dos medicamentos que têm pouco efeito para melhorar a glicemia pós-prandial, já está bem documentado que a prática de exercícios físicos, mesmo em poucos dias, é efetiva em reduzir a glicemia pós-prandial (MACLEOD et al., 2013; KEARNEY; THYFAULT, 2016).

Em relação à inflamação sistêmica de baixo grau, vários relatos da literatura referem que algumas citocinas, tais como o TNF- α e algumas interleucinas, (IL-1b, IL-6) que têm efeitos pró-inflamatórios prejudicam a cascata de sinalização da insulina aumentando a resistência à ação desse hormônio em diversos tecidos, como no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado (SHOELSON et al., 2006). Adicionalmente, a IL-6 tem efeitos

pró-inflamatórios, como aumento da produção de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos, aumento da maturação e atividade de linfócitos B, macrófagos, monócitos e células NK, além de aumentar a expressão de IL-1 β e TNF- α nestas células.

Estudos têm demonstrado que a IL-10 tem sua produção aumentada em DM (COPPACK, 2001; LIRA et al., 2009a). Essa linha de raciocínio sugere que a IL-10 atuaria como um mecanismo de retroalimentação negativa ao excesso de adipocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, o TNF- α (DAFTARIAN et al., 1996; LIRA et al., 2009b).

A adiponectina, outra adipocina anti-inflamatória, tem efeito sistêmico, e sua concentração plasmática está inversamente relacionada com a massa de tecido adiposo e ao IMC (GIL CAMPOS et al., 2004). Esta adipocina aumenta a sensibilidade à insulina, no músculo esquelético e no tecido adiposo (LARA-CASTRO et al., 2007; GIL CAMPOS et al., 2004); tem efeitos anti-inflamatórios sobre as células do sistema imunológico (WULSTER-RADCLIFFE, et.al., 2004), e reduz a formação de placa de ateroma. Portanto, a diminuição da concentração de adiponectina no plasma, pode estar associada com aumento do quadro inflamatório, com a diminuição na sensibilidade à insulina e problemas cardiovasculares, frequentemente observados em obesos (SCHOBER et al., 2007).

Outro fator que pode estar envolvido com a redução dos fatores de risco para as doenças inflamatórias é a concentração plasmática de adiponectina. Fatouros et al., (2009) verificaram que idosos com sobrepeso submetidos a um protocolo de exercício resistido agudo (80-90% de 1RM) apresentaram aumento das concentrações de adiponectina até 24 horas após a sessão de exercício.

Uma ligação entre a participação dos ácidos graxos na ativação dos TLRs é o diabetes. As concentrações circulantes de ácidos graxos não esterificados (NEFA) estão geralmente aumentadas no indivíduo obeso diabético, indicando alterações acentuadas

da lipólise basal, que são observadas em todas as regiões do tecido adiposo analisadas. Essa taxa de lipólise basal aumentada tem uma forte correlação com o tamanho da célula adiposa (ENGFELDT, et. al., 1988), porém, os mecanismos moleculares por trás desta relação não estão totalmente conhecidos, mas são ao menos em parte explicados pelo fato das células adiposas hipertrofiadas terem os conteúdos de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) aumentados (ARNER, 2005). Esse aumento nas concentrações dos ácidos graxos em obesos pode engatilhar, em parte, o início da resistência à ação da insulina via ativação de alguns receptores localizados na célula adiposa (TLRs e do NFκBp50/p65).

A participação dos TLRs no metabolismo de indivíduos sedentários ocorre pelo aumento dos ácidos graxos extracelulares que se ligam a receptores (TLR2 e 4) e ativam uma cascata de sinalização de diversas proteínas que implicam em estresse celular e processo inflamatório. Além disso, evidências indicam que a ativação desses receptores pelo ácidos graxos não esterificados (NEFA), podem levar principalmente a resistência insulínica hepática e muscular. Em contrapartida, tanto o exercício aeróbio como o resistido, podem diminuir a expressão desses receptores e das proteínas em diversos tecidos. Portanto, este pode ser um mecanismo pelo qual o exercício tem efeito protetor contra o desenvolvimento da resistência à insulina, do diabetes, da obesidade e da inflamação (FRANCAUX, 2009; ZANCHI et al., 2010).

Recentemente foi demonstrado em humanos treinados submetidos a uma sessão de esforço aeróbio (75% do $VO_{2\text{pico}}$ por 1,5h) que ocorre diminuição da expressão do TLR4 (OLIVEIRA; GLEESON, 2010). Lambert et al., (2008), ao avaliarem humanos que fizeram um programa de exercícios físicos aeróbio e resistido (90min cada sessão), observaram redução da expressão de diversas proteína inflamatórias, como TLR4, IL-6 e TNF- α . Deste estudo, vale ressaltar que os indivíduos eram idosos e que

inicialmente eles foram submetidos a exercício de intensidade moderada (75% do VO_{2pico}) e a intensidade do exercício foi gradualmente aumentada até atingir 80-90% do VO_{2pico} .

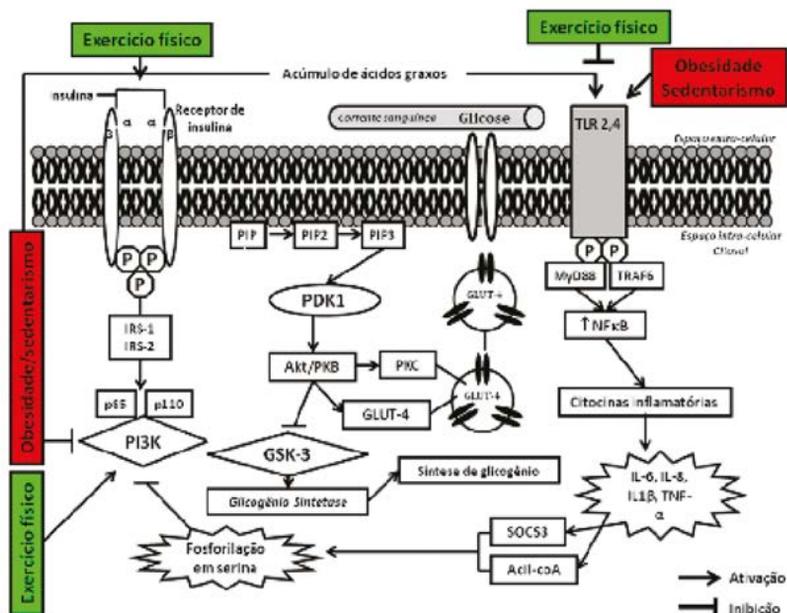


Figura 9 – Mecanismos que o exercício físico atua inibindo a resistência insulínica e o processo inflamatório no músculo e tecido adiposo.

Fonte: Adaptado de Pimentel, 2010.

*Nota: IR: receptor de insulina, IRS-1: substrato do receptor de insulina 1, PI3-K: fosfatidilinositol 3 quinase, PIP2: fosfatidil inositol difosfato, PIP3: fosfatidil inositol trifosfato, PDK1: proteína-quinase dependente de fosfoinositóis, PKB/Akt: proteína quinase B, PKC: proteína quinase C, GSK-3: glicogênio sintetase quinase 3, GLUT-4: transportador de glicose 4, MyD88: gene preliminar da resposta do diferenciação mielóide, TRAF6: receptor associado ao fator f, $NF\kappa B$: fator de nuclear kappa B, IL-6L interleucina 6, IL-8: interleucina 8, IL1 β : interleucina 1 beta, TNF- α : fator de necrose tumoral alfa, SOCS3: supressor do sinal

de citocinas 3.

Como anteriormente citado, é bem estabelecido o aumento na produção de adipocinas pró-inflamatórias no tecido adiposo de indivíduos obesos e, a participação destas adipocinas na indução de resistência à insulina e outras comorbidades associadas à obesidade. Pesquisadores da área têm desenvolvido estudos utilizando diferentes estratégias na tentativa de estabelecer protocolos para minimizar e/ou restaurar tais alterações (PERALDI et al., 1997; POLAK et al., 2006).

Em 1991, Fiorentino et al. 1991, observaram que um fator produzido por células T ativadas foi capaz de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Este fator foi nomeado de interleucina 10 (IL-10).

A IL-10 atua em uma variedade de tipos celulares, inibindo a produção de várias citocinas pró-inflamatórias, tais como: TNF- α , IL-1 β e IL-6, e estimulando a sua própria produção (MOORE et al., 1993). Juge-Aubry et al., (2005), demonstraram que o tecido adiposo é uma fonte importante de IL-10, e sua secreção está aumentada em indivíduos obesos quando comparados com eutróficos.

Além da IL-10, outra adipocina envolvida na resposta anti-inflamatória em adipócitos demonstrou ser capaz de amenizar os efeitos deletérios induzidos pelas adipocinas pró-inflamatórias: a adiponectina (YAMAGUCHI et al., 2005).

7.1 Exercício e Diabetes Tipo I

Pacientes com DM tipo I (DMI) apresentam alto risco de eventos cardiovasculares (KROLEWSKI, 1987) e a prática de exercícios físicos é uma excelente estratégia preventiva (MOY et al., 1993).

Uma revisão sistemática publicada em 2014 apresenta resultados de intervenções com crianças e adolescentes com DMI em artigos publicados entre 1964 a 2012 sobre os potenciais

benefícios do exercício aeróbio em pacientes com DMI. Os resultados indicam benefício no controle do excesso de gordura, HbA1c, triglicérides e colesterol (QUIRK et al., 2014). Outros estudos recentes envolvendo grande quantidade de pacientes com DMI observaram benefícios da prática regular de exercício físico na diminuição da HbA1c (CARRAL et al., 2013; BERAKI et al., 2014). Evidências também relatam diminuição do colesterol total e triglicérides, além do aumento do HDL colesterol (LAAKSONEN et al., 2000) e melhora da função endotelial (FUCHSJÄGER-MAYRL et al., 2002).

Apesar da maioria dos estudos focarem exercício aeróbio, pacientes com DMI podem realizar exercícios resistidos ou praticar qualquer tipo de esporte se as devidas precauções mencionadas forem tomadas.

8. Prescrição de exercícios físicos para indivíduos com Diabetes *Mellitus*

Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Junior e Prof. Dr. Fabio Santos de Lira

O baixo nível de aptidão física está relacionado com uma elevada taxa de mortalidade e uma piora do prognóstico da DM. Para que o exercício físico atinja os objetivos propostos, ele deve ser prescrito e supervisionado por um profissional que tenha condições de empregar os princípios do treinamento físico.

Em recente estudo de revisão publicado por Pedersen e Saltin (2015), foi destacado que a prática, quer seja de exercício aeróbio, resistido ou combinado, por no mínimo 150 min/semana, promove efeitos positivos no controle glicêmico e diminuição da Hemoglobina glicada (HbA1c) de pacientes com DM. Porém, os autores ressaltam que a prática deve ser supervisionada e justificam tal necessidade baseando-se nos resultados do estudo *Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)*. Trata-se de um estudo multicêntrico realizado em 16 locais com 5.145 pacientes diabéticos com média de idade de 60 anos, apresentando sobrepeso e obesidade, e que foram acompanhados entre os anos de 2001 e 2012. Nesse estudo, um grupo, denominado *intervenção*, recebeu orientação para fazer restrição calórica e aumentar a prática de atividade física visando atingir 175 min/semana de atividade moderada e vigorosa, enquanto os pacientes do grupo *controle* receberam somente suporte educacional para controlar a doença.

Os resultados foram, de certa forma, frustrantes uma vez que, apesar dos pacientes do grupo intervenção terem apresentado maior perda de peso, a aptidão física melhorou somente no início do estudo, apontando que este tipo de intervenção com acompanhamento à distância produziu pouco efeito nos níveis de aptidão física e não reduziu a ocorrência de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

Esse resultado sustenta que apenas a orientação para praticar

exercícios, porém sem supervisão e acompanhamento, não produz os resultados desejados. Deve ser ressaltado, ainda, que melhores resultados ocorrem quando a prática do exercício físico é combinada com a orientação nutricional (UMPIERRE et al., 2011).

Outra revisão sistemática de Cochrane publicada em 2006, incluindo 14 estudos de investigação clínica controlada e randomizada, analisou os efeitos de intervenções com exercício físico (resistido, aeróbico e combinado) em pacientes com DM, com duração de oito a 10 meses, três vezes/semana. Os resultados apontam uma melhora significativa no controle glicêmico, com redução da HbA1c em 0,6% (THOMAS et al., 2006).

Em relação ao modelo de treinamento e a intensidade do esforço, os resultados não são totalmente coincidentes. Em uma revisão sistemática publicada em 2014, foram comparados três modelos de exercício físico (resistido, aeróbico e combinado) e concluiu-se que não existem diferenças nos três tipos de exercício quanto ao controle glicêmico e risco cardiovascular. O estudo aponta no sentido de que é mais importante para o paciente com DM praticar algum tipo de exercício físico ao invés de permanecer sedentário (YANG et al., 2014).

Church et al., (2010), por sua vez, apontam que exercícios de alta intensidade promovem maior controle glicêmico quando comparado aos de baixa intensidade. Apesar disto, tais autores indicam que o exercício combinado (aeróbico + resistido) parece ser a forma mais indicada de prescrição para pacientes com DM2.

Reforçando essa evidência sobre os efeitos da intensidade do exercício em DM, Boulé et al., (2003) realizaram uma metanálise e observaram os efeitos de, no mínimo, oito semanas de exercício físico, concluindo que existe uma relação entre exercício de alta intensidade e diminuição da hemoglobina glicada (HbA1c) ($r = -0.91$, $P = 0.002$). Entretanto, não foi observada diminuição significativa de HbA1c com altos volumes de treinamento.

A intensidade do exercício parece desempenhar um papel

crucial no controle glicêmico com redução da HbA1c, pois esses resultados foram obtidos tanto em um estudo que envolveu o exercício aeróbico com intensidade de 70% do VO₂max por oito semanas, frequência semanal de seis vezes e duração entre 45 min/dia (RÖNNEMAA et al., 1986), como em um estudo com intensidade de 75% do VO₂pico, três vezes/semana com duração de 55min/sessão (MOURIER et al., 1997).

Esforços intervalados também demonstram efeitos positivos no controle glicêmico. Hood et al., (2011) realizaram, por duas semanas, seis sessões (três/semana) de esforço intervalado com duração de um minuto de esforço em cicloergômetros (60% da potência pico) e o mesmo tempo de intervalo. Os autores observaram que a atividade do GLUT4 aumentou 260% e a sensibilidade insulina aumentou 35%. Resultados similares foram obtidos em outros estudos que utilizaram esforço intervalado de baixa a moderada intensidade (METCALFE et al., 2012). Tais autores ressaltam que a aderência foi de 97%, o que também é um importante fator a ser considerado.

Babraj et al., (2009), observaram que indivíduos sedentários saudáveis, realizando um protocolo de exercício físico de alta intensidade (6 sessões, 4-6 x *sprints* de 30 segundos cada sessão) com apenas 250kcal de trabalho por semana, melhoraram a ação da insulina em 23%.

A frequência semanal de exercício é uma variável que deve ser considerada quando se trata de controle glicêmico na DM. Importante resultado obtido por Van Dijk et al., (2012), indica que três sessões por semana de atividade aeróbia de intensidade moderada para alta, com volume de 30 minutos, reduz significativamente a prevalência de hiperglicemia. Ressalta-se que estes resultados quando comparados com os dos pacientes que realizavam atividades diárias, porém de menor intensidade e maior volume, porém com a carga total de trabalho equiparada, não apresentaram diferenças entre os grupos. Desta forma, tais resultados indicam que 30 minutos de atividade moderada

para intensa, realizadas três vezes/semana, são tão efetivas no controle glicêmico de portadores de DM2 quanto as atividades menos intensas realizadas todos os dias por 60 minutos.

Relacionado à atividade aeróbia contínua diária, Magkos et al., (2008), apontam que, para que a atividade promova diminuição da HbA1c e aumento da sensibilidade à ação da insulina, sua duração deve ser de, pelo menos, 60 min, além da intensidade ficar em torno de 60% do VO₂máx.

Lehman et al., (1995), utilizando o exercício aeróbio de intensidade moderada, realizado três vezes/semana, não constataram alteração da HbA1c em pacientes com DM após 13 semanas de treinamento compostas por sessões de 90 min/dia e intensidade entre 50 a 70% do VO₂max. Contudo, os autores apontam que, embora não tenha diminuído, a HbA1c também não aumentou, fato que foi observado no grupo controle, que não executou o treinamento.

Bacchi et al., (2012), compararam o treinamento resistido com treino aeróbio, ambos realizados três vezes/semana por quatro meses, em portadores de DM. O treinamento resistido foi realizado com base em 70-80% de uma repetição máxima e o aeróbio com 65% da frequência cardíaca de reserva. Os resultados de ambos foram similares na redução da HbA1c e da gordura de tronco e no aumento da aptidão cardiorrespiratória.

Quando comparados os resultados dos efeitos de treino aeróbio contínuo e intervalado, os mesmos indicam que o treinamento intervalado foi mais efetivo no controle glicêmico (KARSTOFT et al., 2013; 2014).

8.1 Cuidados e contraindicações

É importante ressaltar que alguns cuidados devem ser tomados na prescrição de treinamento físico para portadores de DM. No que tange a alguns casos extremos de glicemia elevada

ou baixa e neuropatia, alguns exercícios devem ser evitados por riscos que possam causar ao paciente.

De maneira geral, o sedentarismo ou a falta de exercícios físicos regulares é um dos fatores que causa maior impacto na piora do quadro de DM. Contudo, Pedersen e Saltin (2015) apontam algumas contraindicações na prescrição de exercício físico a essa população específica.

É muito importante que os pacientes sejam adequadamente informados sobre os cuidados para evitar hipoglicemia, monitorando a glicemia e controlando a dieta (BRISCOE et al., 2007; GUELFY et al., 2007). Esse monitoramento deve ser feito logo que se inicia um programa de treinamento, assim como ao longo do mesmo, com o objetivo de controlar e observar qual o comportamento da resposta glicêmica para as intensidades e volumes utilizados durante o exercício e considerando que a alimentação tenha sido adequada.

Recomenda-se que o treinamento deva ser realizado sempre no mesmo horário do dia, e que não ocorra muita alteração na intensidade e duração do mesmo, principalmente quando este for realizado em ambientes com alta temperatura. Sendo assim, a ingestão adequada de líquidos é primordial (PEDERSEN; SALTIN, 2015).

Pacientes com DM também podem apresentar complicações crônicas no sistema musculoesquelético (ex. dores, artrose) e doenças isquêmicas cardíacas. Devido a estes fatos, as respostas fisiológicas, glicêmicas e hemodinâmicas frente à prática do exercício devem ser bem monitoradas. Além disso, devido à neuropatia periférica, deve ser despendida especial atenção ao tipo de calçado utilizado na prática dos exercícios físicos.

Pedersen e Saltin (2015) também recomendam que, em casos de hiperglicemia importantes (concentração de glicose acima de 306 mmol/dL), a prática de exercício físico deve ser evitada até que a glicemia seja diminuída. Em contraste, quando a glicemia estiver muito baixa, menor que 126 mmol/dL, se o paciente for insulino dependente, o monitoramento do paciente deve ser

mais rígido.

Nos casos de pacientes com DM, hipertensos e com retinopatia proliferativa (que é a fase mais avançada da retinopatia), é recomendado que o treinamento de alta intensidade e/ou que envolva a manobra de valsalva seja evitado. Nesses casos, treinamentos resistidos podem ser realizados, mas com carga leve e velocidade de execução moderada.

Nos casos de neuropatia e risco de úlcera do pé, exercícios que envolvam suportar o próprio peso devem ser evitados, pois essas atividades podem levar a úlceras e fraturas. Caminhadas, mesmo que sejam em esteiras, não são recomendadas. As atividades mais indicadas são aquelas que não suportam o próprio peso, tais como bicicletas ergométricas e natação.

Pacientes diabéticos podem apresentar neuropatia autonômica, que resulta da lesão de fibras nervosas autonômicas que inervam, entre outros órgãos, o coração e os vasos sanguíneos. Como consequência, a DM podem promover anormalidades no controle do ritmo cardíaco e na dinâmica vascular (FOSS-FREITAS et al., 2008). Deve-se tomar cuidado com pacientes que apresentam esse quadro, pois quando submetidos a esforço intenso, podem apresentar isquemia severa assintomática (isquemia silenciosa), taquicardia em repouso, dificuldade no controle postural e marcha e prejuízo na termorregulação (PEDERSEN; SALTIN, 2015). Nesses casos, é condição *sine qua non* que os portadores de DM consultem um cardiologista antes de iniciar qualquer tipo de exercício físico.

8.2 Considerações finais sobre exercício físico e Diabetes *Mellitus*

- Baixos níveis de aptidão física são fatores de risco para piorar prognóstico da doença;
- Exercícios com duração de 150 min/semana de

intensidade moderada a alta, promovem efeitos positivos no controle glicêmico e na diminuição da hemoglobina glicada (HbA1c);

- Tanto exercícios aeróbios como resistidos e, especialmente, combinados, são benéficos para portadores de DM. Contudo, os de maior intensidade são os mais indicados;
- Exercícios físicos de intensidade mais elevadas realizados três vezes/semana produzem efeitos similares aos realizados diariamente com menor intensidade;

Deve-se ter especial atenção nos casos agudos de hiper ou hipoglicemia, além de outras complicações crônicas que podem acompanhar a DM, como as neuropatias.

9. Aspectos nutricionais relacionados com portadores de Diabetes *Mellitus* praticantes de exercício físico

Prof. Dr. Ricardo Zanuto Pereira e Prof. Dr. Waldecir Paula Lima

Conforme já mencionado neste documento, a Diabetes *Mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas, caracterizado pela elevada concentração de glicose no sangue (hiperglicemia).

Os cuidados dietéticos no tratamento da DM são de extrema importância tanto no gerenciamento quanto na prevenção das complicações decorrentes da doença (WHO, 2003; ADA, 2015). Entre os benefícios de uma dieta adequada, diversos estudos apontam que a intervenção nutricional é capaz de reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) em DM1 e DM2, independente do tempo de diagnóstico da doença (PI-SUNYER et al., 1999; KULKARNI et al., 1998).

Como elucidado anteriormente, embora não se possa evitar o surgimento da DM1, a DM2 pode ser prevenida e até mesmo retardada por meio da modificação de hábitos de vida, incluindo dieta e a prática regular de atividades/exercícios físicos (ADA, 2016). A base da conduta nutricional para portadores da DM é uma alimentação variada e equilibrada que atenda às necessidades nutricionais, levando em conta todas as fases da vida, objetivando a manutenção e controle do peso saudável, glicemia estável no jejum, assim como níveis adequados de lipídios plasmáticos e da pressão arterial.

É importante atentar-se também ao sobrepeso e obesidade associados a DM. Postula-se que entre 80 e 90% dos portadores de DM2 são obesos ou estão com sobrepeso; dessa forma, a perda de peso fornece benefícios clínicos essenciais ao controle da doença. Uma perda de peso de 5-10% do peso corporal é capaz de induzir melhoras significativas no controle glicêmico,

sensibilidade insulínica, dislipidemia e hipertensão em indivíduos com DM tipo-2 (ADA, 2015).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2003), a ingestão dietética para portadores de diabetes deve ser individualizada e equilibrada com concentrações adequadas de macro e micronutrientes, seguindo as recomendações semelhantes definidas para a população geral em suas determinadas faixas etárias. O Quadro 12 resume estas recomendações, segundo as Diretrizes da SBD (2016).

Quadro 12 – Recomendação de ingestão alimentar para indivíduos portadores de DM.

| Nutrientes | Ingestão recomendada/dia |
|--------------------------------------|--|
| Carboidratos | Totais: 45-60% - Nunca inferior a 130g |
| Fibras | Mínimo: 14g/1000 kcal DM2: 30-50g |
| Frutose | Não adicionar às preparações |
| Sacarose | Máximo 10% |
| Proteínas | 15-25% do VET* |
| Lípidios | 25-25% do VET* |
| Ácidos Graxos Saturados | Inferior a 7% do VET* |
| Ácidos Graxos Monoinsaturados | Inferior a 5-15% do VET* |
| Ácidos Graxos Polinsaturados | Até 10% do VET* |
| Colesterol | Inferior a 300mg |
| Vitaminas | Mesma recomendação aos não diabéticos |
| Minerais | Mesma recomendação aos não diabéticos |
| Sódio | Até 2000mg |

Fonte: Adaptado de SBD, 2016.

***VET:** Valor Calórico Total. Utilizando parâmetros semelhantes da população não diabética, considerando faixa etária e necessidades individuais.

Um método bastante importante e que deve ser inserido no tratamento da DM é a contagem de carboidratos (SBD, 2009). A contagem de carboidrato se baseia na quantidade total de carboidratos ingeridos por refeição, considerando a resposta glicêmica pós-prandial. Como 100% dos carboidratos ingeridos são convertidos em glicose em um período entre 15 minutos e 2 horas, conhecer a quantidade de carboidrato por refeição permite que se faça o ajuste da dose da insulina antes das refeições com base na quantidade de carboidratos consumidas, com relevância especial no controle pós-prandial do DM1.

Para cada 15g de carboidratos ingeridos o equivalente de insulina é de 1UI, ou seja, se em uma determinada refeição o indivíduo ingerir 30g de carboidratos, deve usar dose de 2UI de insulina. Esse método é particularmente simples e é possível realizar substituições nos alimentos por meio das listas de equivalentes ou substituições em gramas de carboidratos (ADA, 2015; LOTTEMBERG, 2008).

A elaboração do plano alimentar de um indivíduo portador de DM deve ser fracionado, de cinco a seis refeições diárias e dois a três lanches intermediários, dando-se preferência aos alimentos cozidos, assados, grelhados ou até mesmo crus. É importante levar em consideração o poder aquisitivo da família, assim como as preferências individuais; ademais, alimentos *diet* e *light* podem ser utilizados, mas não de maneira exclusiva (ADA, 2015; BRASIL-MS, 2014).

A prática regular de atividade física de, pelo menos, quatro horas semanais, em intensidade moderada a alta pode reduzir em até 70% a incidência de DM em relação a indivíduos sedentários (ADA, 2015; COLBERG, 2003; BOYLE, 2007). Dessa forma, programas de exercícios físicos têm demonstrado eficiência no controle glicêmico de diabéticos, melhorando a sensibilidade insulínica e a tolerância à glicose com conseqüente diminuição da glicemia.

Embora a prática regular de atividades/exercícios **físicos** seja essencial para o controle da DM, observa-se, caso a orientação

nutricional não seja adequada, frequentemente a instalação do quadro de hipoglicemia, enquanto, em exercícios de alta intensidade, não é raro ocorrer episódios de hiperglicemia durante e após a execução do mesmo, com possibilidade de hipoglicemia de início tardio (SMART, 2014; ACSM, 2010). Durante a prática da atividade/exercício físico, a utilização de energia e a resposta glicêmica são orquestradas finamente pelo sistema endócrino e pelo sistema nervoso autônomo simpático.

Em estudo clássico, Holloszy e Narahara (1965) relatam que durante a contração muscular gerada pelo exercício, a captação de glicose pelo músculo ocorre com pouca influência e/ou ausência da ação da insulina. Importante ressaltar que Neshet et al., (1985) também observaram este mecanismo. No entanto, Richter et al., (1982) descrevem que o exercício físico aumenta a sensibilidade à ação da insulina pós exercício.

O exercício físico é um importante estimulador da síntese e secreção dos hormônios contrarreguladores da glicemia, diminuindo a secreção de insulina e aumentando a síntese e secreção de hormônios catecolaminérgicos, além de aumentar a atividade do eixo CRH-ACTH-adrenais, gerando um aumento na secreção dos hormônios glicocorticoides e estimulando a síntese e secreção dos hormônios catecolaminérgicos, o que resulta na inibição da síntese e secreção de insulina pelas células β -pancreáticas (NESHER et al., 1985; FRENCH et al., 2007; STICH et al., 1999).

Durante exercícios intensos, a utilização de glicose oriunda do glicogênio (glicogenólise) para a síntese de ATP, por meio da ação da hexoquinase, é muito rápida. Sendo assim, uma maneira pontual de fornecer energia para a célula ocorre pelo mecanismo de difusão facilitada da glicose do meio extracelular para dentro do sarcoplasma da célula muscular. Desta forma, a glicose é rapidamente fosforilada em glicose-6-fosfato participando da via glicolítica. Todavia, este transporte é limitado (KATZ et al., 1986; KRISTIANSEN et al., 2000).

Conforme já abordado neste estudo, durante o exercício também ocorre um aumento na quantidade de *GLUT-4* na membrana da célula muscular, o que promove um aumento na captação de glicose. Vale lembrar, que os mecanismos moleculares de translocação do *GLUT-4* do sarcoplasma para o sarcolema são extremamente complexos, sendo que os mesmos sofrem duas ações básicas: a) ocorre em função da interação da insulina com o receptor dela, tirosina kinase; b) por meio da contração muscular, sem que haja a ação da insulina.

Em função de aumentar a captação de glicose por uma via independente da insulina, é fundamental que tanto a alimentação quanto a medicação sejam ajustadas à capacidade hipoglicemiante do exercício, podendo este efeito perdurar até 72 horas após a sessão de treino. A exceção se dá em exercícios de alta intensidade que, por aumentar a produção de adrenalina e noradrenalina, podem resultar em hiperglicemia imediata (SMART, 2014; ACSM, 2010).

Embora seja uma patologia de incidência muito elevada, poucos estudos estão disponíveis na literatura correlacionando à melhor conduta dietética com praticantes de atividades/exercícios físicas portadores de DM. Assim sendo, as recomendações nutricionais para praticantes de exercícios físicos diabéticos são similares àquelas indicadas aos indivíduos saudáveis, com ênfase na ingestão adequada de carboidratos para evitar quadros hipoglicemiantes e/ou alterações na insulina plasmática.

Ceriello (2005), McMahon et al., (2007) e Kerkisick et al., (2008) apontam como destaques, nestas recomendações:

- Monitoramento frequente da glicemia – antes, durante (a cada 30-40 minutos) e após a atividade física. A leitura dos diários alimentares e atividade física são essenciais para elaboração da melhor estratégia:

- Ajustar a dose de insulina de acordo ao período e tipo de exercício. Exercícios realizados à tarde aumentam a incidência de hipoglicemias noturnas;
- A redução da insulina basal noturna, associado à ingestão de 15-30g de carboidratos em um lanche noturno podem acentuar os sintomas de hipoglicemia;
- Atentar-se para o momento da oferta de nutriente para maximizar os estoques de glicogênio. Evidências sugerem um aumento de carboidratos (5 a 7 dias) antes das competições;
- Novos estudos mostram que a ingestão de proteínas e carboidratos de 3-4 horas antes do exercício é melhor, em uma relação de 1-2g de carboidrato/kg/peso e de 0,15-0,25g de proteínas/kg/peso do que quando ofertados apenas carboidratos.

Alguns estudos sugerem recomendações caso ocorra uma variada oferta de nutrientes nos períodos antes, durante e após o esforço (CDA, 2008; DUNFORD, 2006; WILMORE, COSTIL; KENNEY, 2008; TIPTON, 2011; ACSM, 2009; ARMSTRONG et al., 1994; CERIELLO, 2005; MCMAHON et al., 2007; KERKISICK et al., 2008; PERONE, LAITANO; MEYER, 2005; HERNANDEZ et al., 2000). O Quadro 13 mostra uma síntese de algumas recomendações gerais para ingestão alimentar em momentos diversos e relacionados a portadores de DM.

Quadro 13 – Recomendações gerais para ingestão alimentar antes, durante e após atividade **física para indivíduos portadores de DM.**

| | |
|----------------------------|---|
| Antes da atividade física | <ul style="list-style-type: none">- A ingestão de carboidratos depende da glicemia pré-exercício.- Recomenda-se de 0,7-1,1g de carboidratos/kg/hora.- Se a glicemia estiver baixa, ingerir de 10-15g de carboidratos ou ajustar a insulina para prevenir a hipoglicemia.- Em atividades extenuantes, os carboidratos pré-exercício podem requerer maior quantidade de insulina. |
| Durante a atividade física | <ul style="list-style-type: none">- Repor a quantidade de carboidrato principalmente em atividades acima de 1 hora de duração.- Quanto maior a duração do esporte e intensidade do exercício, maior a necessidade da reposição do carboidrato.- O nutricionista deve adequar esse nutriente de forma prática e levar em conta a particularidade do indivíduo e de sua modalidade.- Geralmente, recomenda-se de 30-50g de carboidrato/hora. |
| Após a atividade física | <ul style="list-style-type: none">- Consumir carboidratos e proteínas após até 30 minutos do término para reduzir episódios de hipoglicemia e acelerar a recuperação do músculo.- Ingestão média de 1-1,5g de carboidrato/kg de peso. Procurar manter uma relação de 4:1 (carboidrato X proteína) |
| Carboidratos | <ul style="list-style-type: none">- Exercícios de <i>endurance</i>, ingerir em torno de 6-10g/carboidratos/kg peso. Para <i>ultraendurance</i> pode-se aumentar dependendo o atleta.- Exercícios não <i>endurance</i> ingerir de 5-6g/carboidratos/kg peso |

| | |
|-----------------|--|
| Proteínas | <ul style="list-style-type: none"> - Não existe consenso sobre o melhor horário para ingestão (antes, durante ou após). - Não existe consenso sobre o melhor tipo (caseína, <i>whey protein</i>) - 1,2 – 1,7g/kd de peso |
| Lipídios | <ul style="list-style-type: none"> - Altos teores de lipídios na dieta atrapalham o desempenho esportivo. - 1g /kg peso ou 20-30% do VET*. |
| Água | <ul style="list-style-type: none"> - Para cada 0,5 kg perdido de peso corporal, repor no mínimo entre 450-600 ml de água por hora. |
| Micronutrientes | <ul style="list-style-type: none"> - Algumas pesquisas sugerem suplementação de 100 a 1000mg/dia de vitamina-C, embora mais estudos sejam necessários. - A deficiência de ferro é comum em atletas, especialmente mulheres e alta <i>performance</i>. Sugere-se uma recomendação diária maior que as normais. - Triatletas, maratonistas, ultramaratonistas, mulheres em idade fértil, vegetarianos devem ter seus exames avaliados com frequência para possível suplementação. |

Fonte: Adaptado de SBD, 2016.

Nota:VET: Valor Calórico Total.

REFERÊNCIAS

ABELL, S. K.; DE COURTEN, B.; BOYLE, J. A.; TEEDE, H. J. Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. **Int J Mol Sci**, v. 16, n. 6, p.13.442-13.473, 2015.

ACSM. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Nutrition and athletic performance: a joint statement of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada and American College of Sports Medicine. **Med Sci Exerc**, v. 41, p. 709-731, 2009.

ACSM. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Exercise and type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association and American College of Sports Medicine. **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, p. 2.282-2.303, 2010.

ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes 2015. **Diabetes Care**, v. 38, Supplement 1, jan. 2015.

ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, v. 39, n. 1, p. S13-22, 2016.

ADIELS, M.; BORÉN, J.; CASLAKE, M. J.; STEWART, P.; SORO, A.; WESTERBACKA, J.; WENNBERG, B.; OLOFSSON, S.O.; PACKARD, C.; TASKINEN, M. R. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 25, n. 8, p. 1.697-1.703, 2005.

AELLEN, R.; HOLLMANN, W.; BOUTELLIER, U. Effects of aerobic and anaerobic training on plasma lipoproteins. **Int J Sports Med**, v. 14, p. 396-400, 1993.

AL-GAREEB, A. I.; ALRUBAI, H. F.; SULIAMAN, S. M. Effects of gliclazide add on metformin on serum omentin-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 20, n. 2, p. 195-198, Mar./Apr. 2016.

ALVIM, R. O.; CHEUHEN, M. R.; MACHADO, S. R.; SOUSA, A. G.; SANTOS, P. C. General aspects of muscle glucose uptake. **An Acad Bras Cienc**, v. 87, n. 1, p. 351-68, 2015.

ANDREASEN, A. S.; KELLY, M.; BERG, R. M.; MOLLER, K.; PEDERSEN, B. K. Type 2 diabetes is associated with altered NF- κ B DNA binding activity JNK phosphorylation and AMPK phosphorylation in skeletal muscle after LPS. **Plos One**, v. 6, p. 1-8, 2011.

ARMSTRONG, L. E. et al: urinary indices of hydration status. **Int J Sport Nut**, v. 4, p. 265-279, 1994.

ARNER, P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 19, n. 4, p. 471-482, 2005.

BABRAJ, J. A.; VOLLAARD, N. B. J.; KEAST, C.; GUPPY, F. M.; COTTRELL, G.; TIMMONS, J. A. Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males. **BMC Endocr Disorders**, v. 9, p. 3-9, 2009.

BACCHI, E. et al. Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects a randomized controlled trial (the RAED2 study). **Diabetes Care**, v. 35, n. 4, p. 676-682, 2012.

BALDA, C. A.; PACHECO-SILVA, A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 45, n. 2, p. 175-180, 1999.

BERAKI, A. et al. Increase in physical activity is associated with lower HbA1c levels in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a cross-sectional study based on the Swedish pediatric diabetes quality registry (SWEDIABKIDS). **Diabetes Res and Clin Pract**, v. 105, n. 1, p. 119-125, 2014.

BOULÉ, N. G. et al. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 46, n. 8, p. 1071-1081, 2003.

BOULTON, A. J. M.; VINIK, A. I.; AREZZO, J. C.; BRIL, V.; FELDMAN, E. L.; FREEMAN, R.; MALIK, R. A.; MASER, R. E.; SOSENKO, J. M.; ZIEGLER, D. Diabetic neuropathies: A statement by American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956-962, 2005.

BOYLE P. J. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. **American J Med**, v. 120, n. 9b, p. S12-7, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira**. 2.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRISCOE, V. J.; TATE, D. B.; DAVIS, S. N. Type 1 diabetes: exercise and hypoglycemia. **App Physiol, Nutr and Metab**, v. 32, n. 3, p. 576-582, 2007.

CDA. CANADIAN DIABETES ASSOCIATION. **Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada**, v. 37, Supplement 1, p. 323, Apr. 2008.

CAMPAIGNE, B. N.; FONTAINE, R. N.; PARK, M. S.; RYMASZEWSKI, Z. J. Reversal cholesterol transport with acute exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 25, p. 1.346-1.351, 1993.

CARPENTIER, Y. A.; PORTOIS, L.; MALAISSE, W. J. n-3: Fatty acids and the metabolic syndrome. **Am J Clin Nutr**, v. 83, Supplement, p. 1.499-1.504, 2006.

CARRAL, F. et al. Intense physical activity is associated with better metabolic control in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Res and Clin Pract**, v. 101, n. 1, p. 45-49, 2013.

CERIELLO, A. Post prandial hyperglycemia and diabetes complications is it time to treat? **Diabetes**, v. 54, Jan. 2005.

CHAPADOS, N. A.; SEELAENDER, M.; LEVY, E.; LAVOIE, J. M. Effects of exercise training on hepatic microsomal triglyceride transfer protein content in rats. **Horm Metab Res**, v. 41, n. 4, p. 287-293, Apr. 2009.

CHAWLA, A.; NGUYEN, K. D.; GOH, Y. P. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, p.738-49, 2011.

CHEN, H. I.; HSIEH, S. Y.; YANG, F. L.; HSU, Y. H.; LIN, C. C. Exercise training attenuates septic responses in conscious rats. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, n. 3, p. 435-442, Mar. 2007.

CHIANG, S. H.; BAUMANN, C. A.; KANZAKI, M.; THURMOND, D. C.; WATSON, R. T.; NEUDAUER, C. L.; et al. Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. **Nature**,

v. 410, p. 944-948, 2001.

CHURCH, T. S. et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 304, n. 20, p. 2.253-2.262, 2010.

CNOP, M.; VIDAL, J.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M.; CARR, D.B.; SCHRAW, T.; SCHERER, P. E.; BOYKO, E. J.; FUJIMOTO, W. Y.; KAHN, S. E. Progressive loss of B-cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, p. 677-682, 2007.

COLBERG, S.R. **Atividade física e diabetes**. 1.ed. São Paulo: Manole; 2003.

COSTA, A. A.; ALMEIDA NETO, J. S. **Manual de diabetes**: educação, alimentação, medicamentos, atividades físicas. 5.ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

COUTINHO, W. F.; SILVA JÚNIOR, W. S. Diabetes care in Brazil. **Ann Glob Health**, v. 81, n. 6, p. 735-741, 2015.

DAFTARIAN, P. M. et al. IL-10 production is enhanced in human T cells by IL-12 and IL-6 and in monocytes by tumor necrosis factor-alpha. **The J of Immun**, v. 157, n. 1, p. 12-20, 1996.

DASU, M. R.; JIALAL, I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via toll-like receptors. **Am J Pshysi Endocrinol Metab**, v. 300, p.145-154, 2010.

DE ANGELIS, K.; ALONSO, D. O.; RAMIRES, P. R.; MELO, M.; IRIGOYEN, M. C.; SILVA, M. Diabetes e exercício físico. In: NEGRÃO, C. E.; BARRETTO, A. C. P. **Cardiologia do exercício**: do atleta ao cardiopata. 3.ed. Barueri: Manole, 2010. p. 470-516.

DE BOER, M. D.; GURKA, M.J.; MORRISON, J.A.; WOO, J.G. Inter-relationships between the severity of metabolic syndrome, insulin and adiponectin and their relationship to future type 2 diabetes and cardiovascular disease. **Int J Obes**, May 2, 2016.

DEDOUSSIS, G. V.; KALIORA, A. C.; PANAGIOTAKOS, D. B. Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review. **Rev Diabet Stud**, v. 4, p.

13-24, 2007.

DEFRONZO, R. A.; DAVIDSON, J. A.; DEL PRATO, S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. **Diabetes Obes Metab**, v. 14, n. 1, p. 5-14, Jan. 2012.

DIMOVA, R.; TANKOVA, T. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. **Biomed Res Int**, v. 2015, Article ID 823481, 2015.

DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, p. 98-107, 2011.

DORNHORST, A.; PATERSON, C. M.; NICHOLLS, J. et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. **Diabet Med**, v. 9, p. 820, 1992.

DUNFORD, M. Sports nutrition: a practice manual for professionals. 4th ed. **American Dietetic Association**, Chicago, IL, 2006.

DURSTINE, J. L.; GRANDJEAN, P. W.; COX, C. A.; THOMPSON, P. D. Lipids, lipoproteins, and exercise. **J of Cardiopulm Rehab**, v. 22, p. 385-398, 2002.

ESCARIÃO, P. H.; ARANTES, T. E.; FIGUEIROA FILHO, N. C.; URTIGA, R. D.; FLORÊNCIO, T. L. T.; ARCOVERDE, A. L. A. L. Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil. **Arq Bras Oftalmol**, v. 71, n. 2, p. 172-175, 2008.

EPSTEIN, L. H. Exercise in the treatment of childhood obesity. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 19, Supplement 4, p. 117-121, Oct. 1995.

ESSER, N. et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Res and Clin Pract**, v. 105, n. 2, p. 141-150, 2014.

ESTEVEZ, J.; LARANJEIRA, A. F.; ROGGIA, M. F.; DALPIZOL, M.; SCOCCO, C.; KRAMER, C. K.; AZEVEDO, M. J.; CANANI, L. H. Fatores de risco para retinopatia diabética. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 52, n. 3, p. 431-441, 2008.

FASSHAUER, M.; BLÜHER, M.; STUMVOLL, M. Adipokines in

gestational diabetes. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 2, p. 488-499, 2014.

FATOUROS, I. G.; CHATZINIKOLAOU, A.; TOURNIS, S.; NIKOLAIDIS, M. G.; KAMURTAS, A. Z.; DOUROUDOS, I. I. et al. Intensity of resistance exercise determines adipokine and resting energy expenditure responses in overweight elderly individuals. **Diabetes Care**, v. 32, n. 12, p. 2.161-2.167, 2009.

FENDLER, W.; BOROWIEC, M.; BARANOWSKA-JAZWIECKA, A.; SZADKOWSKA, A. et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. **Diabetologia**, v. 55, p. 2.631-2.635, 2012.

FERGUSON, M. A.; ALDERSON, N. L.; TROST, S. G.; ESSIG, D. A.; BURKE, J. R.; DURSTINE, J. L. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. **J Appl Physiol**, v. 85, p. 1.169-1.174, 1998.

FIELDING, B. A.; FRAYN, K. N. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. **Br J Nutr**, v. 80, n. 6, p. 495-502, 1998.

FIORENTINO, D. F. et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. **The J of Immunol**, v. 147, n. 11, p. 3.815-3.822, 1991.

FOSS, M. C.; PACCOLA, G. M.; SOUZA, N. V. et al. Estudo analítico de uma amostra populacional de diabéticos tipo 2 da região de Ribeirão Preto (SP) AMB. **Assoc Med Bras**, v. 35, p. 179-183, 1989.

FOSS-FREITAS, M. C. et al. Neuropatia autonômica: uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1. **Arq Bras Endocr & Metab**, v. 52, n. 2, p. 398-406, 2008.

FRANCAUX, M. Toll-like receptor signalling induced by endurance Exercise. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 34, p. 454-458, 2009.

FRENCH, D. N.; KRAEMER, W. J.; VOLEK, J. S.; SPIERING, B. A.; JUDELSON, D. A.; HOFFMAN, J. R.; MARESH, C. M. Anticipatory responses of catecholamines on muscle force production. **J Appl Physiol**, v. 102, p. 94-102, 2007.

FUCHSJÄGER-MAYRL, G. et al. Exercise training improves vascular

endothelial function in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, n. 10, p. 1.795-1.801, 2002.

GIBALA, M. J.; MCGEE, S. L. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? **Exerc Sport Sci Rev**, v. 36, n. 2, p. 58-63, Apr. 2008.

GIL CAMPOS, M.; CANETE, R.; GIL, A. Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. **Intern J of Obesity**, v. 28, p. S75-S80, 2004.

GILLETT, M. J. International expert committee report on the role of the a1c assay in the diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 7, p. 1.327-1.334, 2009. **Clin Biochem Rev.**, v. 30, n. 4, p. 197-200, 2009.

GONÇALVES, N. J. **Hipoglicemia e tratamento da Diabetes Mellitus**. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2009.

GRANDJEAN, P. W.; CROUSE, S. F.; ROHACK, J. J. Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. **J Appl Physiol**, v. 89, p. 472-80, 2000.

GROSS, J. L.; AZEVEDO, M. E.; SILVEIRO, S. P.; CANANI, L. H.; CARAMORI, M.L.; ZELMANOVITZ, T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 164-76, 2005.

GUARIGUATA, L.; WHITING, D. R.; HAMBLETON, I.; BEAGLEY, J.; LINNENKAMP, U.; SHAW, J. E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Res and Clin Pract**, v. 103, p. 137-149, 2014.

GUELFY, K. J. et al. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. **Am J of Physiol-Endocrinol and Metabol**, v. 292, n. 3, p. E865-E870, 2007.

GUERRA, R. L.; PRADO, W. L.; CHEIK, N. C.; VIANA, F. P.; BOTERO, J. P. et al. Effects of 2 or 5 consecutive exercise days on adipocyte area and lipid parameters in Wistar rats. **Lipids Health Dis**, v. 2, n. 6, p. 16, Jul. 2007.

GUPTA, Y.; KAPOOR, D.; DESAI, A.; PRAVEEN, D.; JOSHI, R.; ROZATI, R.; BHATLA, N.; PRABHAKARAN, D.; REDDY, P.; PATEL, A.; TANDON, N. Conversion of gestational diabetes mellitus to future Type 2 diabetes mellitus and the predictive value of HbA1c in an Indian cohort. **Diabet Med.** v.1, Mar. 2016.

HABER, E. P.; CARVALHO, C. R. O. Ácidos graxos e sinalização intracelular. In: CURI R, et al. **Entendendo a gordura: os ácidos graxos.** Barueri: Editora Manole, 2002.

HENRIKSEN, E. J. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. **J Appl Physiol**, v. 93, n. 2, p. 788-796, 2002.

HERNANDEZ, J. M.; MOCCIA, T.; FLUCKEY, J. D. et al. Fluid snacks to help persons with type1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. **Med Sci Sports Exerc**, v. 32, p. 904-910, 2000.

HERNÁNDEZ-DÍAZ, A.; ARANA-MARTÍNEZ, J. C.; CARBÓ, R.; ESPINOSA-CERVANTES, R.; SÁNCHEZ-MUÑOZ, F. Omentin: role in insulin resistance, inflammation and cardiovascular protection. **Arch Cardiol Mex**, v. 86, n. 3, p. 233-243, Jul./Sep. 2015.

HIGASHI, Y. et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects role of endothelium-derived nitric oxide. **Circulation**, v. 100, n. 11, p. 1.194-1.202, 1999a.

_____. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. **Hypertension**, v. 33, n. 1, p. 591-597, 1999b.

HOLLOSZY, J. O.; NARAHARA, H. T. Studies of tissue permeability. X. Changes in permeability to 3-methylglucose associated with contraction of isolated frog muscles. **J Biol Chem**, v. 240, p. 3.493-3.500, 1965.

HOLLOSZY, J. O.; HANSEN, P. A. Regulation of glucose transport into skeletal muscle. **Rev Physiol Biochem Pharmacol**, v. 128, p. 99-193, 1996.

HOOD, M. S. et al. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43,

n. 10, p. 1.849-1.856, 2011.

IDF. International Diabetes Federation. **Diabetes Atlas**. Belgium: IDF, 2015.

JENKINS, A. J.; LYONS, T. J.; ZHENG, D.; OTVOS, J. D.; LACKLAND, D. T.; MCGEE, D. et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/ epidemiology of diabetes intervention and complications cohort. **Diabetes Care**, v. 26, n. 3, p. 810-818, 2003.

JESSEN, N.; GOODYEAR, L. J. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v. 99, p. 1.330-1.337, 2005.

JORGENSEN, S. B.; ROSE, A. J. How is AMPK activity regulated in skeletal muscles during exercise? **Front Biosc**, v. 13, p. 5.589-5.604, 2008.

JOVANOVIC, L.; ILIC, S.; PETTITT, D. J.; HUGO, K.; GUTIERREZ, M.; BOWSHER, R. R.; BASTYR, E. J. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. **Diabetes Care**, v. 22, n. 9, p. 1.422-1.427, 1999.

JUGE-AUBRY, C. E.; HENRICHOT, E.; MEIER, C. A. Adipose tissue: a regulator of inflammation. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 19, n. 4, p. 547-566, 2005.

KARBEK, B.; BOZKURT, N. C.; TOPALOGLU, O.; ASLAN, M. S.; GUNGUNES, A.; CAKAL, E.; DELIBASI, T. Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. **Minerva Endocrinol**, v. 39, n. 2, p. 99-105, Jun. 2014.

KARSTOFT, K. et al. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients a randomized, controlled trial. **Diabetes Care**, v. 36, n. 2, p. 228-236, 2013.

KARSTOFT, K. et al. The acute effects of interval-Vs continuous-walking exercise on glycemic control in subjects with type 2 diabetes: a crossover, controlled study. **The J of Clin Endocrinol & Metab**, v. 99, n. 9, p. 3.334-3.342, 2014.

KATZ, A.; BROBERG, S.; SAHLIN, K.; WAHREN, J. Leg glucose uptake during maximal dynamic exercise in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 260, p. E411-E415, 1986.

KEARNEY, M. L.; THYFAULT, J. P. Exercise and postprandial glycemic control in type 2 diabetes. **Curr Diabetes Rev**, v. 12, n. 3, p. 199-210, 2016.

KELEMEN, M. H. et al. Exercise training combined with antihypertensive drug therapy: effects on lipids, blood pressure, and left ventricular mass. **Jama**, v. 263, n. 20, p. 2.766-2.771, 1990.

KEMP, B. E.; MITCHELHILL, K. I.; STAPLETON, D.; MICHELL, B. J.; CHEN, Z. P.; WITTERS, L. A. Dealing with energy demand: the AMPactivated protein kinase. **Trends Biochem Sci**, v. 24, p. 22-25, 1999.

KERKISICK, C. et al. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing. **J Inte Soc Sports Nutr**, v. 5, p.17, 2008.

KRILEWSKI, A. S. et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. **The Am J of Card**, v. 59, n. 8, p. 750-755, 1987.

KRISTIANSEN, S.; GADE, J.; WOJTASZEWSKI, J. F.; KIENS, B.; RICHTER, E. A. Glucose uptake is increased in trained vs. untrained muscle during heavy exercise. **J Appl Physiol**, v. 89, p. 1.151-1.158, 2000.

KROPFF, J.; SELWOOD, M. P.; MCCARTHY, M. I.; FARMER, A. J.; OWEN, K. R. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a communitybased, cross-sectional study in Oxfordshire, UK. **Diabetologia**, v. 54, p. 261-263, 2011.

KROLEWSKI, A. S. et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. **The Am J of Card**, v. 59, n. 8, p. 750-5, 1987.

KULKARNI, K.; CASTLE, G.; GREGORY, R. et al. Nutrition practice guide – Dietetic Practice Group. **J Am Diet Assoc**, v. 98, p. 62-70, 1998.

KURTH-KRACZEK, E. J.; HIRSHMAN, M. F.; GOODYEAR, L. J.; WINDER, W. W. 5 AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle. **Diabetes**, v. 48, p. 1.667-1.671, 1999.

LAAKSO, M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus: lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. **J Diab Comp**, v. 1, n. 2, p. 137-141, 1997.

LAAKSONEN, D. E. et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. **Med Sci Sports Exerc**, v. 32, n. 9, p. 1.541-1.548, 2000.

LALIA, A. Z.; DASARI, S.; JOHNSON, M. L.; ROBINSON, M. M.; KONOPKA, A.R.; DISTELMAIER, K.; PORT, J. D.; GLAVIN, M.T.; ESPONDA, R. R.; NAIR, K. S.; LANZA, I. R. Predictors of whole-body insulin sensitivity across ages and adiposity in adult humans. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 2, p. 626-634, 2016.

LAMBERT, C. P.; WRIGHT, N. R.; FINCK, B. N.; VILLAREAL, D. T. Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. **J Appl Physiol**, v. 105, p. 473-478, 2008.

LARA-CASTRO, C. et al. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. **Current opinion in lipidology**, v. 18, n. 3, p. 263-70, 2007.

LEAF, D. A. The effect of physical exercise on reverse cholesterol transport. **Metabolism**, v. 52, p. 950-7, 2003.

LEHMANN, R. et al. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. **Diabetologia**, v. 38, n. 11, p. 1.313-1.319, 1995.

LEVY, W, C. et al. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. **Circulation**, v. 88, n. 1, p. 116-126, 1993.

LIANG, Z.; WU, Y.; XU, J.; FANG, Q.; CHEN, D. Correlations of serum visfatin and metabolisms of glucose and lipid in women with

gestational diabetes mellitus. **J Diabetes Investig**, v. 7, n. 2, p. 247-252, 2016.

LIMA, W. P. **Lipídios e exercício**: aspectos fisiológicos e do treinamento. São Paulo: Ed Phorte, 2009.

LIRA, F. S.; TAVARES, F. L.; YAMASHITA, A. S.; KOYAMA, C. H.; ALVES, M. J.; CAPERUTO, E. C.; BATISTA, M. L.; SEELAENDER, M. Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats. **Cell Biochem Funct**, v. 26, p.701-708, 2009a.

LIRA, F. S.; ZANCHI, N. E.; LIMA-SILVA, A. E.; PIRES, F. O.; BERTUZZI, R. C.; SANTOS, R. V.; CAPERUTO, E. C.; KISS, M. A.; SEELAENDER, M. Acute high-intensity exercise with low energy expenditure reduced LDL-c and total cholesterol in men. **Eur J Appl Physiol**, v. 107, n. 2, p. 203-210, Sep. 2009b.

LOTTEMBERG, A. M. P. Características da dieta nas diferentes fases da evolução do diabetes mellitus tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 52, p. 250-259, 2008.

MACLEOD, S. F. et al. Exercise lowers postprandial glucose but not fasting glucose in type 2 diabetes: a meta-analysis of studies using continuous glucose monitoring. **Diabetes Metab Res Rev**, vol. 29, n. 8, p. 593-603, 2013.

MAGKOS, F.; PATTERSON, B. W.; MOHAMMED, B. S.; MITTENDORFER, B. A single 1-h bout of evening exercise increases basal ffa flux without affecting VLDL-triglyceride and VLDL-apolipoprotein B-100 kinetics in untrained lean men. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, n. 6, E 1.568-1.574, 2007.

MAGKOS, F. Basal very low-density lipoprotein metabolism in response to exercise: mechanisms of hypotriacylglycerolemia. **Prog Lipid Res.**, v. 48, n. 3-4, p. 171-190, May-Jul. 2009.

MAGNONI, L.; WEBER, J. M. Endurance swimming activates trout lipase: plasma lipids as a fuel for muscle. **J Exp Biol.**, v. 210, n. 22, p. 4.016-4.023, 2007.

MALERBI, D.; FRANCO, L. J.; The Brazilian cooperative group on the study of diabetes prevalence. Multicenter study of the prevalence of

diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. **Diabetes Care**, v. 15, n. 11, p. 1.509-1.516, 1992.

MANN, S. et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 30, n. 4, p. 257-268, 2014.

MCMAHON, S. K.; FERREIRA, L. D.; RATNAM, N. et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, p. 963-968, 2007.

METCALFE, R. S. et al. Towards the minimal amount of exercise for improving metabolic health: beneficial effects of reduced-exertion high-intensity interval training. **Eur J App Physiol**, v. 112, n. 7, p. 2.767-2.775, 2012.

METZGER, B. E.; GABBE, S. G.; PERSSON, B.; BUCHANAN, T. A.; CATALANO, P. A.; et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, p. 676-682, 2010.

MOORE, K. W. et al. Interleukin-10. **Annual review of immunology**, v. 11, n. 1, p. 165-190, 1993.

MONDON, C. E.; DOLKAS, C. B.; TOBEY, T.; REAVEN, G. M. Causes of the triglyceride-lowering effect of exercise training in rats. **J Appl Physiol**, v. 57, p. 1.466-1.471, 1984.

MOURIER, A. et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM: effects of branched-chain amino acid supplements. **Diabetes Care**, v. 20, n. 3, p. 385-391, 1997.

MOY, S. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. **Am J Epidemiol**, v. 137, n. 1, p. 74-81, 1993.

NESHER, R. et al. Dissociation of effects of insulin and contraction on glucose transport in rat epitrochlearis muscle. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 249, p. C226-C232, 1985.

NESTO, R. W. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. **Am J Cardiovasc Drugs**, v. 5, p. 379-387, 2005.

OH, C. M. PARK, S.; KIM, H. Serotonin as a new therapeutic target for diabetes mellitus and obesity. **Diabetes Metab J**, v. 40, n. 2, p. 89-98, Apr. 2016.

OH, T. J. In vivo models for incretin research: from the intestine to the whole body. **Endocrinol Metab** (Seoul). v. 31, n. 1, p. 45-51, Mar. 2016.

OLIVEIRA, M.; GLEESON, M. The influence of prolonged cycling on monocyte Toll-like receptor 2 and 4 expression in healthy men. **Eur J Appl Physiol**, v. 109, p.251-257, 2010.

OUCHI, N.; PARKER, J. L.; LUGUS, J. J. WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol.**, v.11, p. 85-97, 2011.

PALMER, N. D. et al. Genetic variants associated with quantitative glucose homeostasis traits translate to type 2 diabetes in mexican americans: The GUARDIAN (Genetics Underlying Diabetes in Hispanics) Consortium. **Diabetes**, v. 64, n. 5, p. 1.853-1866, 2015.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine-evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sports**, v. 25, n. S3, p. 1-72, 2015.

PERALDI, P.; XU, M.; SPIEGELMAN, B. M. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signaling. **J Clin Invest**, v. 100, n. 7, p. 1.863-1.869, 1997.

PERONE, C.; LAITANO, O.; MEYER, F. Effect of carbohydrate ingestion on the glycemic response of type 1 diabetic adolescents during exercise. **Diabetes Care**, v. 28, p. 2.537-2.538, 2005.

PILEGAARD, H.; ORDWAY, G. A.; SALTIN, B.; NEUFER, P. D. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 279, p. E806-814, 2000.

PIMENTEL, G. D. **Efeito do consumo prolongado de diferentes**

dietas hiperlipídicas sobre a via de sinalização insulínica no hipotálamo de ratos. Universidade Federal de São Paulo [Tese de Mestrado], São Paulo: Unifesp: 2010.

PIROT, P.; CARDOZO, A. K.; EIZIRIK, D. L. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 2, p. 156-165, 2008.

PI-SUNYER, F. X.; MAGGIO CA, MCCARRON DA et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive prepared meal program in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 22, p. 191-197, 1999.

POLAK, J. et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor α in obese women. **Metabolism**, v. 55, n. 10, p. 1.375-1.381, 2006.

PRADHAN, A. D. et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. **Jama**, v. 286, n. 3, p. 327-334, 2001.

QUEIROZ, J. C. F.; ALONSO-VALE, M. I. C.; CURI, R.; BESSA LIMA, F. Control of adipogenesis by fatty acids. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 5, p. 582-594, 2009.

QUIRK, H. et al. Physical activity interventions in children and young people with type 1 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis. **Diabetic Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1.163-1.173, 2014.

RIBEIRO, H. Q. T.; CAMARGO, R. G.; LIMA, W. P.; ZANUTO, R.; CARNEVALI JR, L. C. Adaptações agudas promovidas por exercícios no aumento da expressão gênica, conteúdo e translocação da proteína GLUT-4 no músculo esquelético e melhora na responsividade a insulina. **Rev Bras Fisiol Exerc**, v. 102, p. 106-110, 2011.

RIBON, V.; SALTIEL, A. R. Insulin stimulates tyrosine phosphorylation of the proto-oncogene product of c-Cbl in 3T3-L1 adipocytes. **Biochem J**, v. 324, p. 839-845, 1997.

RICHTER, E. A.; GARETTO, L. P.; GOODMAN, M. N.; RUDERMAN, N. B. Muscle glucose metabolism following exercise in the rat. Increased sensitivity to insulin. **J Clin Invest**, v. 69, p. 785-793, 1982.

RÖNNEMAA, TAPANI et al. A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. **Acta Med Scand**, v. 220, n. 3, p. 219-224, 1986.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 13, n. 414(6865), p. 799-806, 2001.

SATIA, J. A. Dietary acculturation and the nutrition transition: an overview. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 35, n. 2, p. 219-223, 2010.

SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Departamento de Nutrição. **Manual oficial de contagem de carboidratos**. Regional. Rio de Janeiro, 2009.

_____. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Posicionamento oficial 04/2015. **Atividade física e diabetes: a prática segura das atividades desportivas**. Rio de Janeiro, 2015.

_____. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016**. José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio (Orgs.) São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

SEIP, R. L.; MAIR, K.; COLE, T. G.; SEMENKOVICH, C. F. Induction of human skeletal muscle lipoprotein lipase gene expression by short-term exercise is transient. **Am J Physiol**, v. 272, p. E255-261, 1997.

SEIP, R. L. et al. Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. **Arterioscler and Thromb**, v. 13, p.1.359-1.367, 1993.

SEIP, R. L.; SEMENKOVICH, C. F. Skeletal muscle lipoprotein lipase: molecular regulation and physiological effects in relation to exercise. **Exerc Sport Sci Rev.**, v. 26, p. 191-218, 1998.

SCHOBER, E. et al. Recent trend in overweight and obesity in male adolescents in Austria: a population-based study. **Eur J of Pediat**, v. 166, n. 7, p. 709-714, 2007.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest.**, v. 116, p. 1.793-1.801, 2006.

SLOAN, R. P. et al. Aerobic exercise attenuates inducible TNF production

in humans. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 3, p. 1.007-1.011, Sep. 2007.

SMART, C. E.; ANNAN, F.; BRUNO, L. P. C. et al. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 15, Supplement 20, p. 136-154, 2014.

SPASSIANI, N. A.; KUK, J. L. Exercise and the fatty liver. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 33, p. 802-807, 2008.

STEIN R. A. et al. Effects of different exercise training intensities on lipoprotein cholesterol fractions in healthy middle-aged men. **Am Heart J**, v. 119 (2 Pt 1), p. 277-283, Feb. 1990.

STICH, V.; GLISENZINSKI, I.; CRAMPES, F.; SULJKOVICOVA, H. et al., Activation of antipolytic α_2 – adrenergic receptors by epinephrine during exercise in human adipose tissue. **Am J Physiol**, v. 277, p. R1076-R83, 1999 .

STICH, V.; BERLAN, M. Physiological regulation of NEFA availability: lipolysis pathway. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63, p. 369-74, 2004.

TANGVARASITTICHAJ S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World J Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 456-480, 2015.

TANIGUCHI, C. M.; EMANUELLI, B.; KAHN, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 7, n. 2, p. 85-96, 2006.

TEEDE, H. J.; HARRISON, C. L.; TEH, W. T.; PAUL, E.; ALLAN, C. A. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. **Aust N Zeal J Obstet. Gynaecol**, v. 5, p. 499-504, 2011.

THOMAS, D. E. et al. Exercise for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, n. 3, 2006.

TIPTON, K. D. Protein nutrition and exercise: what's the latest? **Scan's Pulse**, v. 30, p. 1-5, 2011.

TOBIN, L. W.; KIENS, B.; GALBO, H. The effect of exercise on

postprandial lipidemia in type 2 diabetic patients. **Eur J Appl Physiol**, v. 102, n. 3, p. 361-370, 2008.

TSEKOURAS, Y. E.; MAGKOS, F.; KELLAS, Y. et al. High-intensity interval aerobic training reduces hepatic very low-density lipoprotein-triglyceride secretion rate in men. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 295, n. 4, p. E851-8, Oct. 2008.

TSUKUMO, D. M. L. et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. **Diabetes**, v. 56, n. 8, p. 1.986-1.998, 2007.

UMPIERRE, D. et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Jama**, v. 305, n. 17, p. 1.790-1.799, 2011.

VALMADRID, C. T.; KLEIN, R.; MOSS, S. E.; KLEIN, B. E. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes melito. **Arch Intern Med**, v. 160, p. 1.093-1.100, 2000.

VAN DIJK, J. W et al. Exercise therapy in type 2 diabetes is daily exercise required to optimize glycemic control? **Diabetes Care**, v. 35, n. 5, p. 948-954, 2012.

VIJAYARAGHAVAN K. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. **Lipids Health Dis**, v. 9, p. 144, 2010.

WALLACE, M. B.; MOFFATT, R. J.; HAYMES, E. M.; GREEN, N. R. Acute effects of resistance exercise on parameters of lipoprotein metabolism. **Med Sci Sports Exerc**, v. 23, p. 199-204, 1991.

WAN, Y.; WANG, Q.; PRUD'HOMME, G. J. GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 3, n. 8, p. 79-87, Feb. 2015.

WANG, H.; ECKEL, R. H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 297, n. 2, p. E271-88, 2009.

WENG, J. et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes:

a multicentre randomised parallel-group trial. **The Lancet**, v. 371, n. 9626, p. 1753-1760, 2008.

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L.; KENNEY, W. L. **Physiology of sport and exercise**. Chicago II: Human Kinetics, 2008.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: Technical Report Series 916, 2003.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus**. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf>. Acesso em: ago. 2016.

WULSTER-RADCLIFFE, M. C. et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 316, n. 3, p. 924-929, 2004.

YAMAGUCHI, N. et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. **Febs letters**, v. 579, n. 30, p. 6.821-6.826, 2005.

YAMASHITA, A. S.; LIRA, F. S.; LIMA, W. P.; CARNEVALI, JR. L. C.; GONÇALVES, D. C.; TAVARES, F. L.; SEELAENDER, M. C. L. Influência do treinamento físico aeróbio no transporte mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa no músculo esquelético: papel do complexo carnitina palmitoil transferase. **Rev Bras Med Esporte**, v. 14, n. 2, 2008.

YANG, Z et al. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Sports medicine**, v. 44, n. 4, p. 487-499, 2014.

YUEN, L.; WONG, V. W. Gestational diabetes mellitus: challenges for different ethnic groups. **World J Diabetes**, v. 6, n. 8, p. 1.024-1.032, 2015.

ZANCHI, N. E.; LIRA, F. S.; DE SIQUEIRA FILHO, M. A.; ROSA, J. C.; DE OLIVEIRA CARVALHO, C. R.; SEELAENDER, M.; SANTOS, R. V.; LANCHI, A. H. Chronic low frequency/low volume resistance training reduces pro-inflammatory cytokine protein levels and TLR4 mRNA in rat skeletal muscle. **Eur J Appl Physiol**, v. 109, n. 6, p.

1.095-1.102, 2010.

ZHANG, R.; WANG, Z. Y.; ZHU, L. L.; WU, F.; CHEN, D. Q.; SUN, L. F.; LU, Z. Q. Resistin expression in adipose tissues and its effect on glucose metabolism in rats with brain injury. **Genet Mol Res**, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2016.

ZHUANG, X.; NI, Y.; JIANG, D.; PU, Y.; LIU, X.; CHEN, S.; SUN, F.; SUN, A.; PAN, Z. Vaspin as a risk factor of insulin resistance in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in an animal model. **Clin Lab**, v. 61, n. 8, p. 883-889, 2015.

ZIEMER, D. C.; KOLM, P.; WEINTRAUB, W. S.; VACCARINO, V.; RHEE, M. K.; TWOMBLY, J. G.; NARAYAN, K. M.; KOCH, D. D.; PHILLIPS, L. S. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. **Ann Intern Med**, v. 152, n. 12, p. 770-777, 2010.



**Conselho Regional de Educação Física
da 4ª Região**

SOMOS NÓS, FORTALECENDO A PROFISSÃO

www.crefsp.gov.br

SEDE - SÃO PAULO/SP - Rua Libero Badaró, 377, 3º andar, Centro – CEP 01009-000
SECCIONAL - CAMPINAS/SP - Av. Marechal Carmona, 618, Vila João Jorge – CEP 13041-311

ISBN IMPRESSO 978-85-94418-02-9



ISBN E-BOOK 978-85-94418-05-0

