

Pós-Graduação – Fisiologia do Exercício - UFRN  
Bases fisiopatológicas das doenças metabólicas  
e triagem pré-participação

# Exercícios e Diabetes

Prof. André Gustavo P. Sousa  
Endocrinologia – UFRN  
Janeiro-Fevereiro de 2015

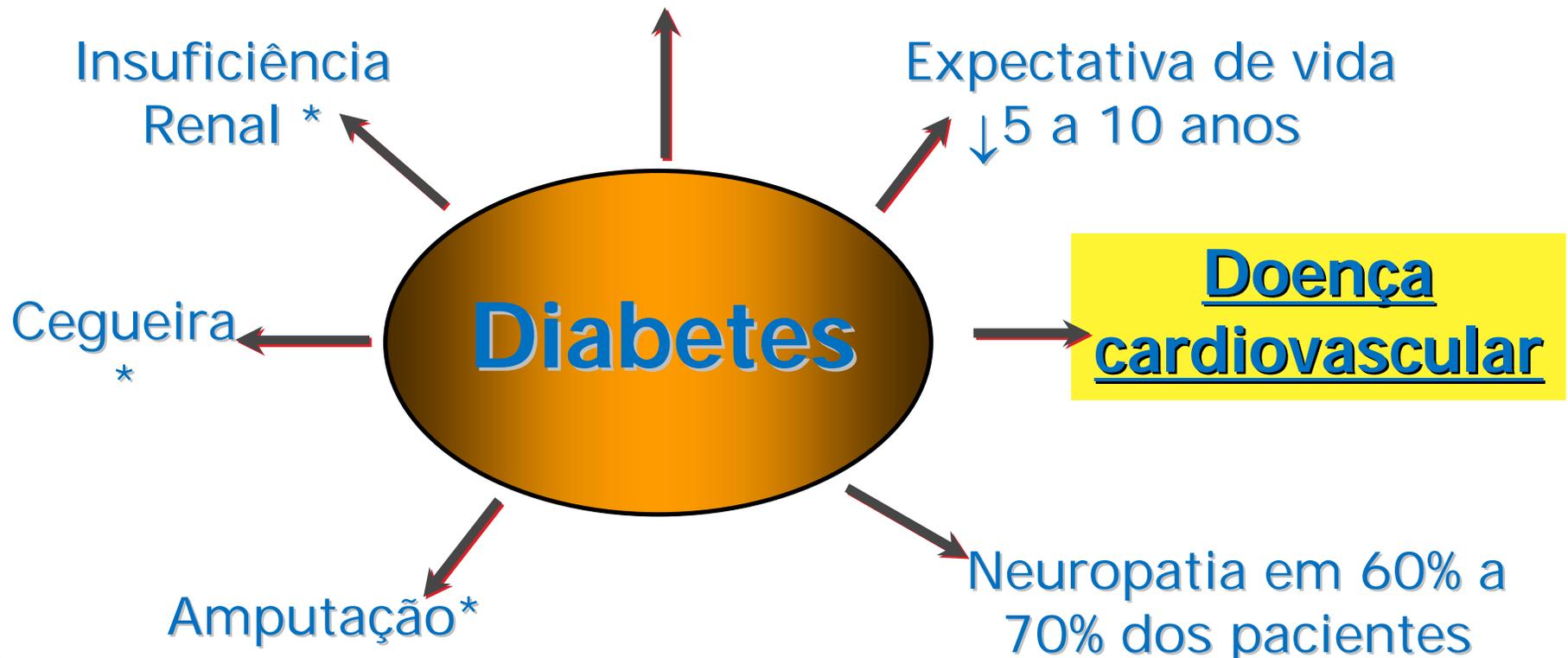
# Diabetes Mellitus

- ▶ Síndrome de Etiologia Múltipla
- ▶ Deficiência de Insulina e/ou Resistência à Ação da Insulina
- ▶ Ponto comum: Hiperglicemia
- ▶ Distúrbios do Metabolismo de Carboidratos, Lípidos e Proteínas

# Diabetes Mellitus (USA)

## Impacto da doença

6ª causa de morte

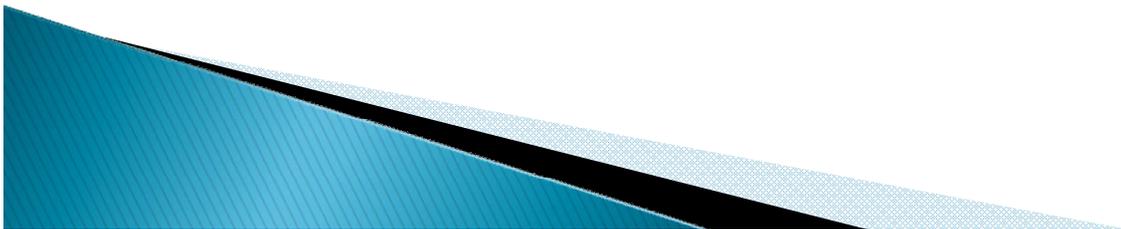


\*Diabetes é a causa No. 1 de IR, novos casos de cegueira e amputação nao traumática

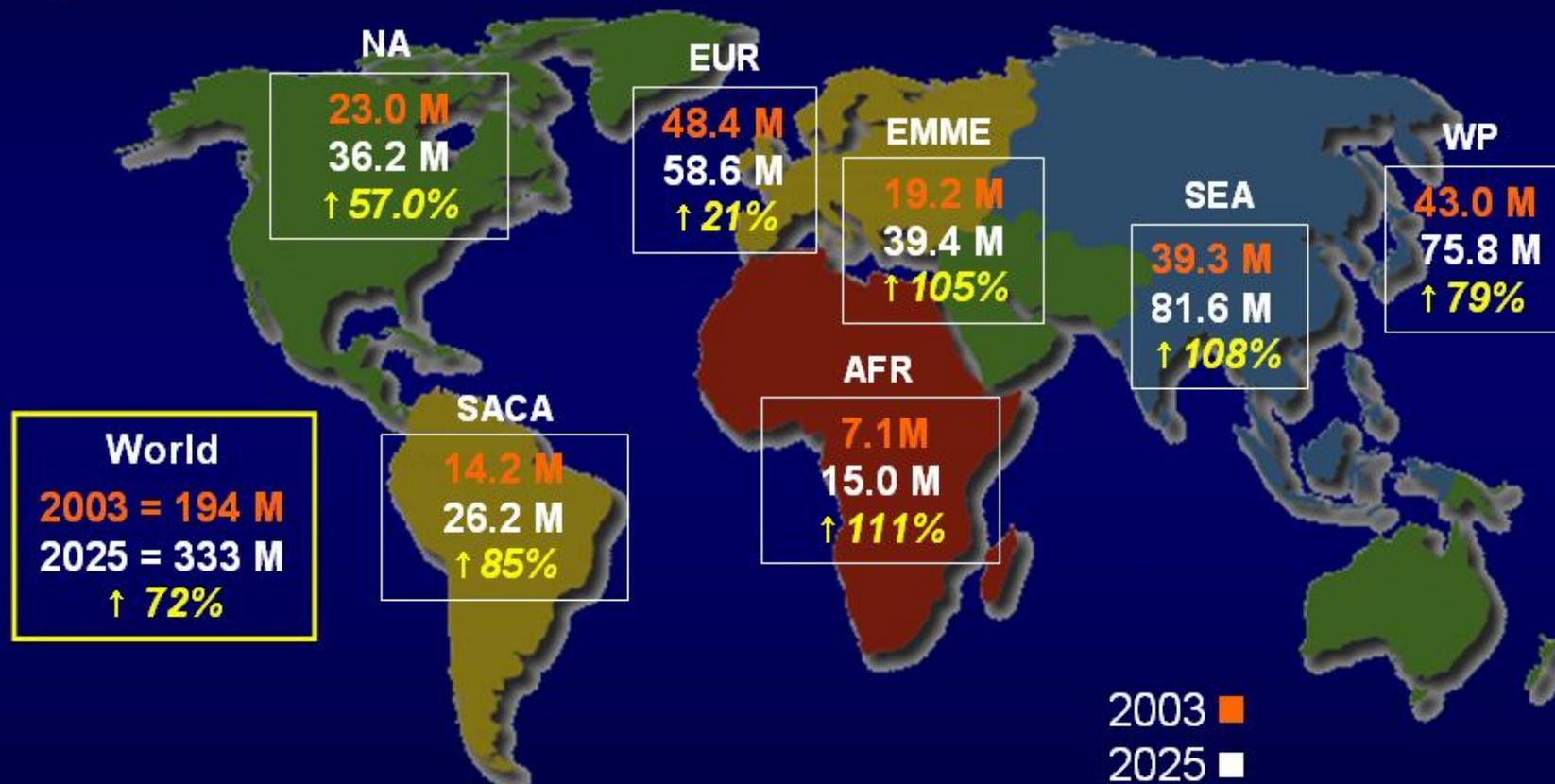
*Diabetes Statistics*. October 1995 (updated 1997). NIDDK publication NIH 96-3926.  
Harris MI. In: *Diabetes in America*. 2nd ed. 1995:1-13.

# Diabetes Mellitus

- ▶ Prevalência de aproximadamente 7% no Brasil
- ▶ Principal causa de cegueira adquirida e IRC (EUA)
- ▶ Mais de 50% dos casos de amputação de MMII não-traumática
- ▶ Implicações no risco cardiovascular



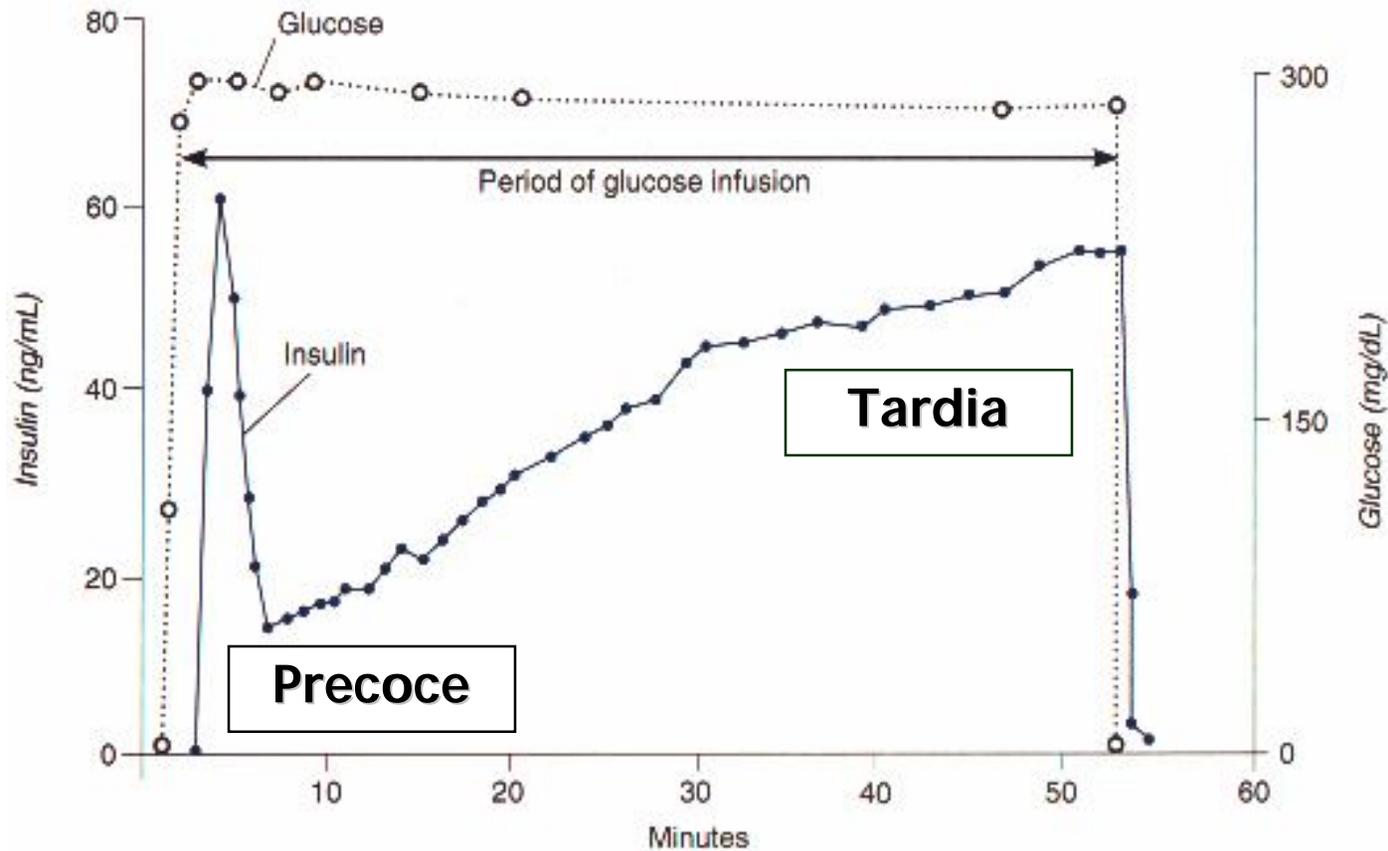
# Global Projections for the Diabetes Epidemic: 2003-2025



M = million, AFR = Africa, NA = North America, EUR = Europe, SACA = South and Central America, EMME = Eastern Mediterranean and Middle East, SEA = South-East Asia, WP = Western Pacific  
Diabetes Atlas Committee. *Diabetes Atlas 2<sup>nd</sup> Edition*: IDF 2003.

# INSULINA

## Fases de Secreção



# INSULINA

## Efeitos Metabólicos

- ▶ Ações parácrinas:
  - redução da secreção de glucagon pelas células alfa;
- ▶ Ações endócrinas:
- ▶ **Fígado:**
  - A) Efeitos anabólicos: glicogênese, lipogênese (TG, VLDL, Colesterol);
  - B) efeitos anti-catabólicos (inibe glicogenólise, cetogênese e gliconeogênese);
- ▶ **Músculo:** síntese protéica e de glicogênio

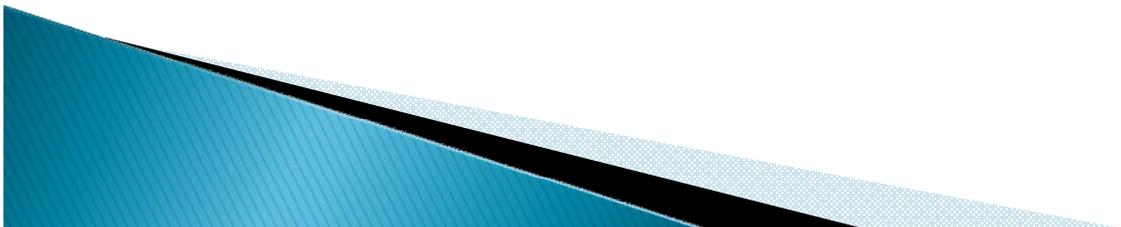


# INSULINA

## Efeitos Metabólicos

### ▶ Tecido adiposo:

- estoque de triglicerídios:
  - **induz produção de lipase lipoprotéica;**
  - **aumenta transporte de glicose para as células adiposas ( $\uparrow\alpha$ -glicerol: substrato para lipogênese);**
  - **inibe lipólise intracelular pela inibição da lipase hormônio sensível.**



# INSULINA

## Proteínas Transportadoras (GLUTs)

- ▶ Glicose: hidrofílico (precisa de transportador);
- ▶ Tipo de transporte: difusão facilitada;

Nome	Locais	Afinidade	Cr (gene)
GLUT 1	Vasos do cérebro, hemácias, todos tecidos	Alta	1
GLUT 2	Fígado, cél $\beta$ , rim, intestino	Baixa	3
GLUT 3	Neurônios, todos tecidos	Alta	12
GLUT 4	Músculos, adipócitos	Média	17
GLUT 5	Jejuno, fígado, espermat.	Médio	1

# Classificação

- ▶ Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM-1)
  - 1A – Autoimune
  - 1B – idiopático
  - LADA (diabetes latente autoimune do adulto)
- ▶ Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM-2)
- ▶ MODY (*Mature Onset Diabetes of Young*)
- ▶ Gestacional (DMG)
- ▶ Secundário

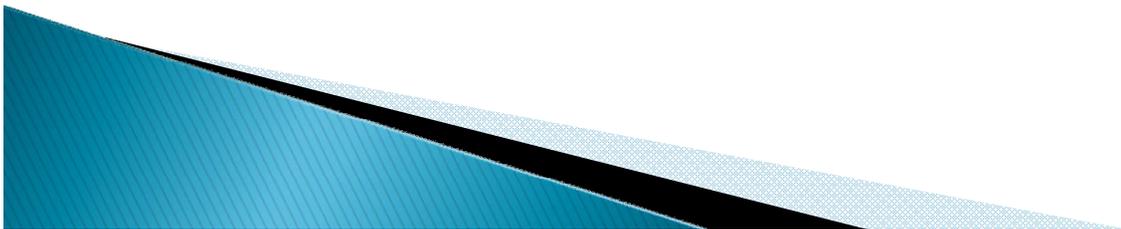
# DM-1

- ▶ 10% dos diabéticos
- ▶ Crianças e adolescentes (5-14 anos)
- ▶ Etiologia auto-imune (DM-1A)
- ▶ Outras doenças auto-ímmunes
  - Tireóide, adrenais, gônadas, vitiligo, doença celíaca



# DM-1

- ▶ Destruição das células beta-pancreáticas, mediada pela resposta imune celular (e humoral)
- ▶ Dependência absoluta de insulina

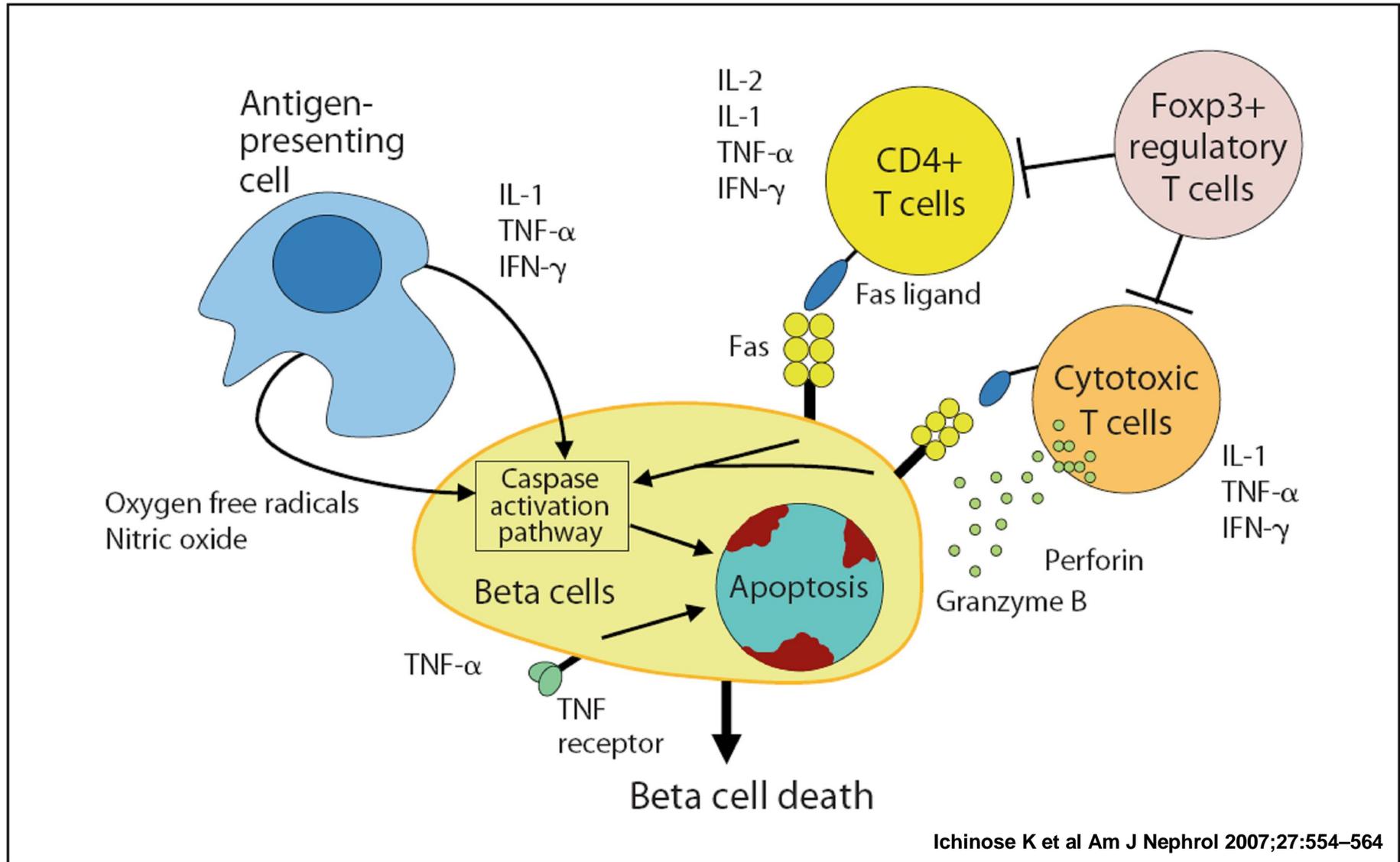


# Auto-anticorpos

- ▶ Anti-insulina
  - Não deve ser dosado em pacientes que usam insulina.
  - Em adultos, não é necessariamente patológico
- ▶ Anti-GAD
  - sensibilidade de 70-80% (especialmente em adultos).
- ▶ Anti-IA2
  - marcador de agressividade



# Mecanismos de destruição da célula beta no DM-1



# Risco de DM-1

Predisposição Genética

+

Fatores Ambientais



# Patogênese

- ▶ DM tipo 1A ocorre em indivíduos geneticamente predispostos

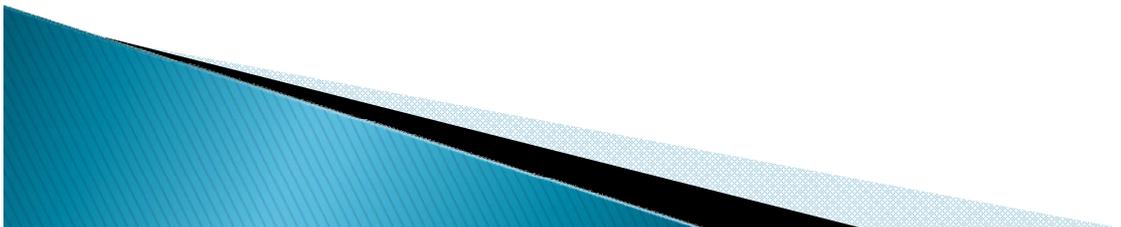
Polimorfismos na região HLA

HLA - DR3, DQB1\*0201

HLA - DR4, DQB1\*0302

# Risco de DM1

- ▶ População geral: 0,4%
- ▶ Filhos de pais diabéticos: 6%
- ▶ Irmãos de indivíduos diabéticos: 5%
- ▶ Gêmeos monozigóticos: 30%



# Fatores Ambientais

## ▶ Vírus

- Coxsackie
- Rubéola

## ▶ Dieta

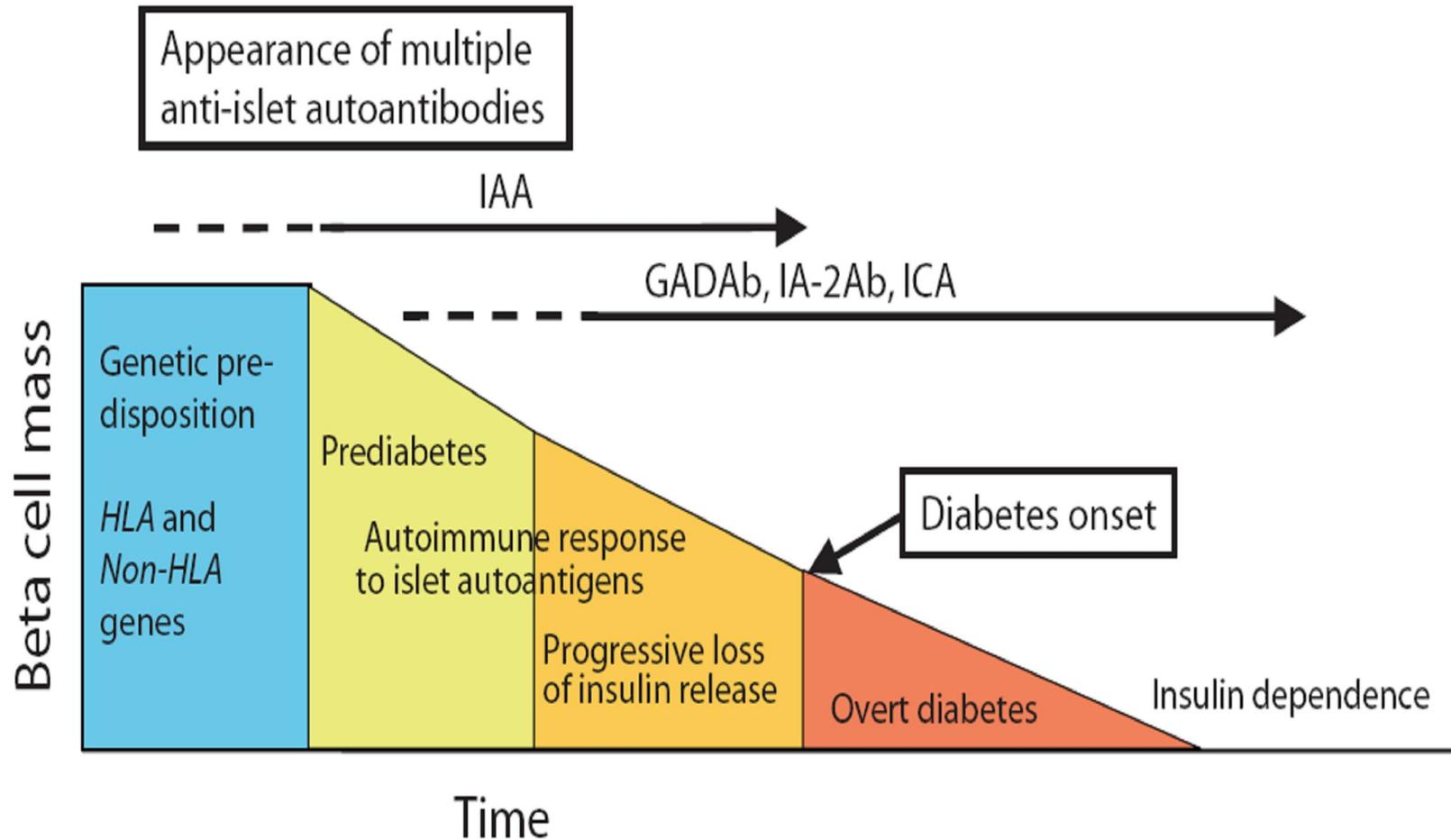
- Pobre exposição à infecções (hipótese higiênica)
- Exposição precoce ao leite de vaca
- Compostos nitrosos (cereais)
- Deficiência de vitamina D

# Manifestações Clínicas

- ▶ Fase Pré-clínica
  - Auto-anticorpos positivos
  - Perda progressiva da massa de células beta
- ▶ Fase Clínica
  - Hiperglicemia
    - Poliúria, polidipsia, perda ponderal
    - Sensação de cansaço, turvação visual
    - Propensão à cetose (Vômitos, dor abdominal)
    - Desidratação

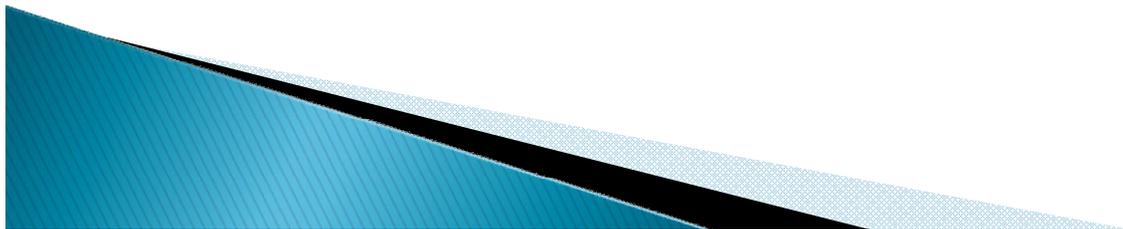


# História Natural do DM-1



# DM no adulto

- ▶ DM-2 (80 – 85%)
- ▶ DM auto-imune (10-12%)
  - DM-1
  - LADA
- ▶ MODY (~5%)



# Componentes Fisiopatológicos do DM2

- ▶ Resistência à insulina
- ▶ Disfunção pancreática
- ▶ Glicotoxicidade / lipotoxicidade
- ▶ Outros
  - Alteração da secreção/ação de outros peptídeos (incretinas, amilina)



# Fatores de Risco



**Obesidade  
Visceral**

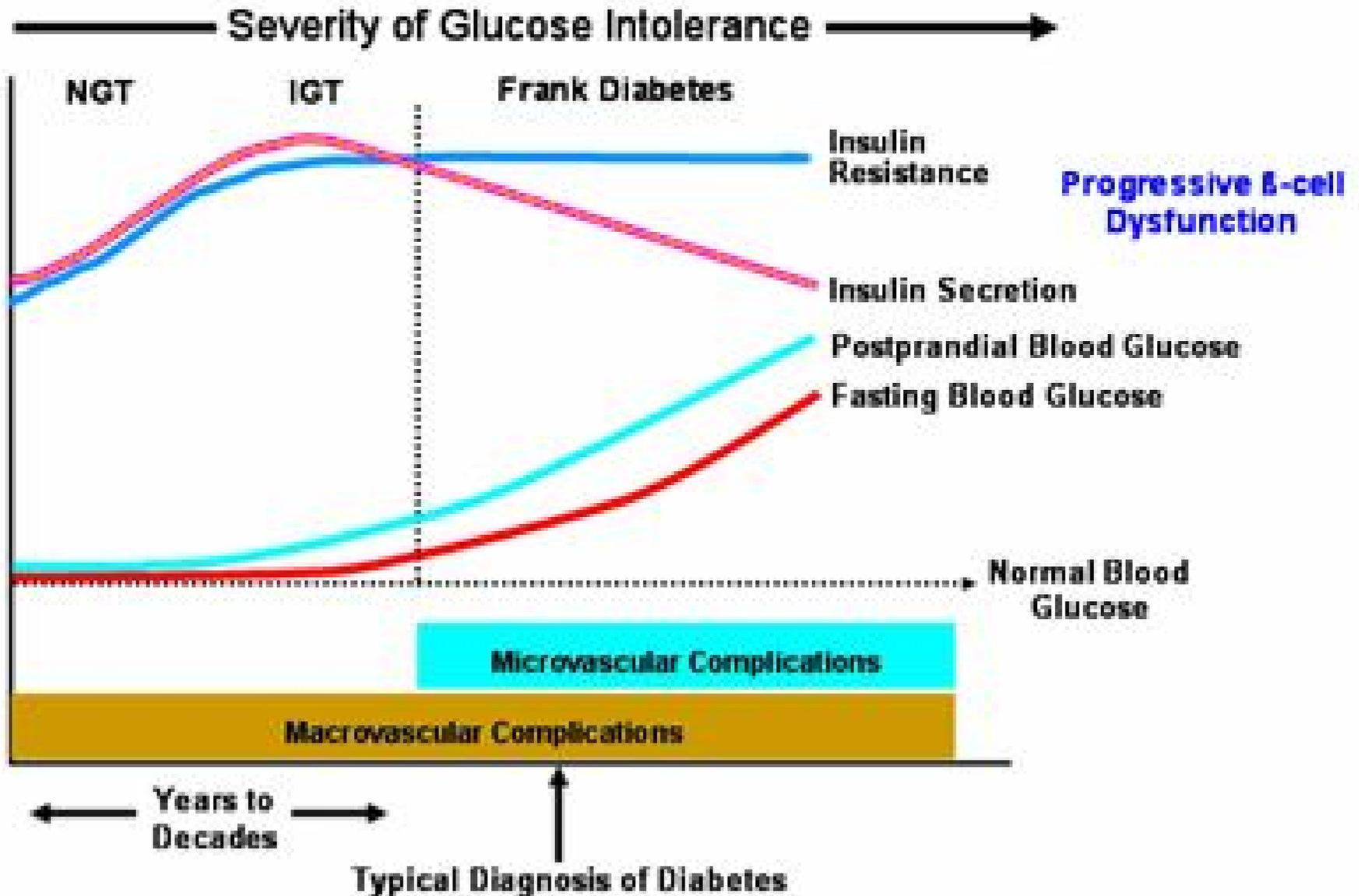


**Dieta  
Inadequada**

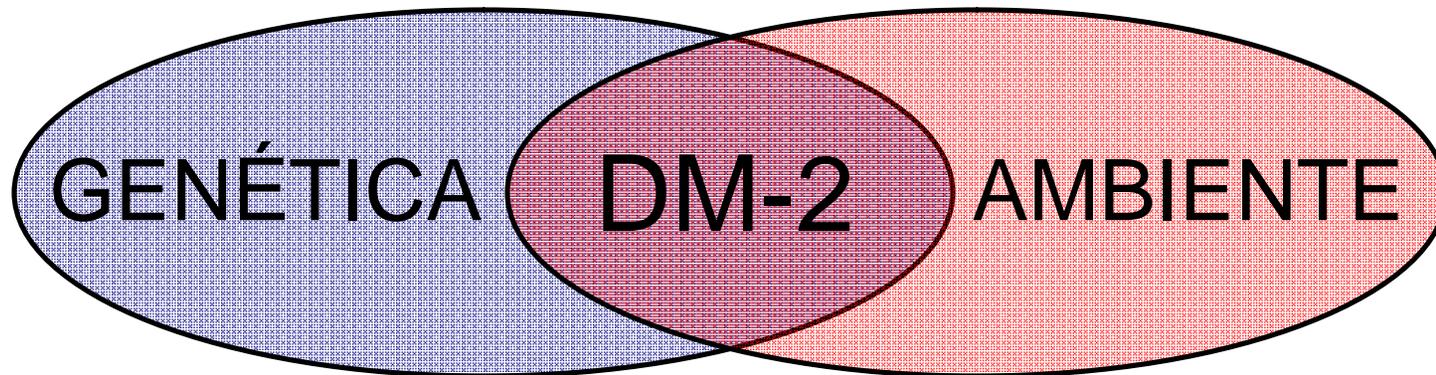


**Sedentarismo**

# História Natural do DM2



# Fisiopatologia



## ▶ Genética

- Herança poligênica
  - Concordância gêmeos monozigóticos
  - Agregação familiar
  - Agregação étnica

## ▶ Ambiental

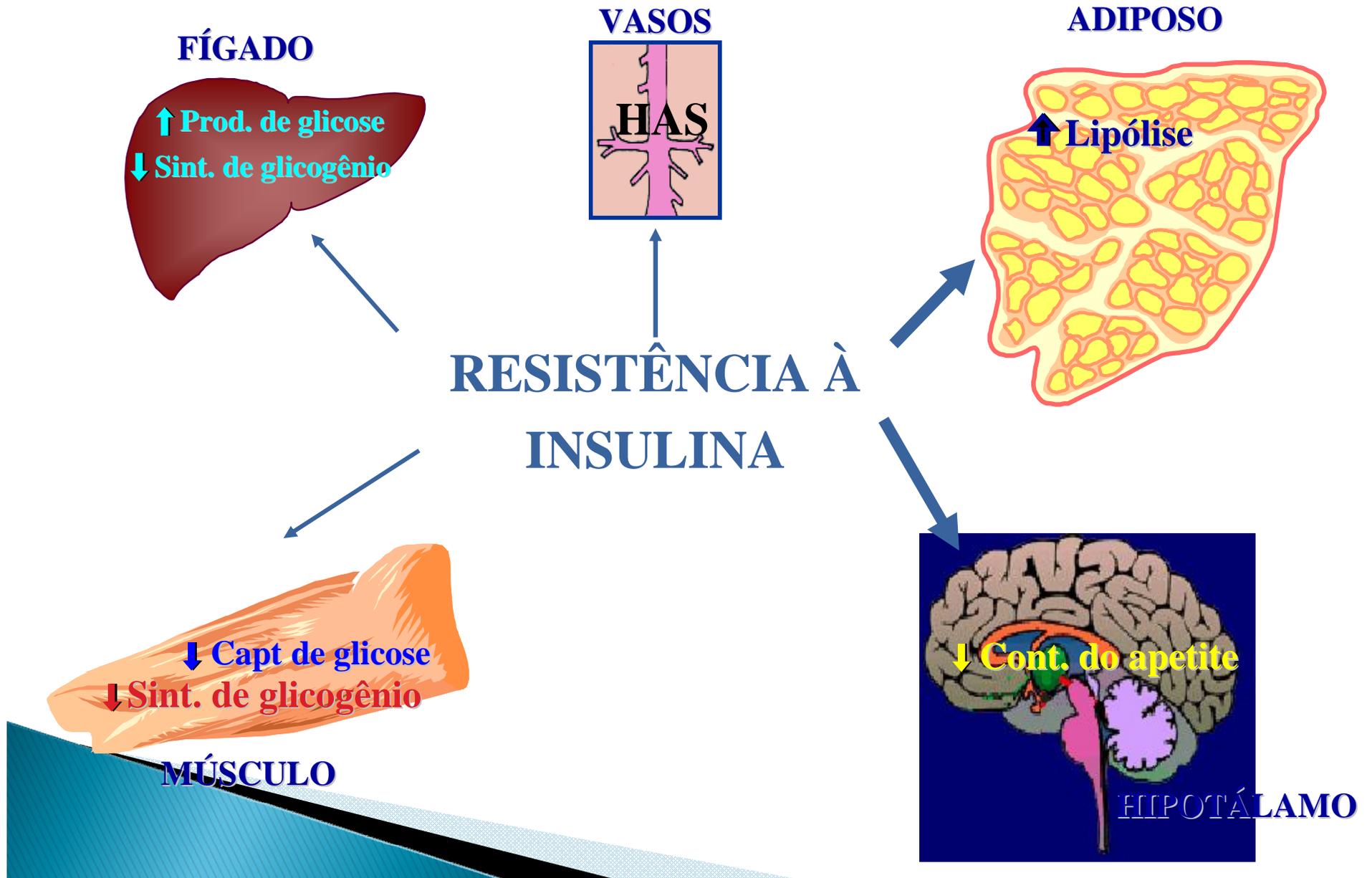
- Baixo peso ao nascimento
- Obesidade
- Sedentarismo
- Drogas, gestação etc

# Componentes Fisiopatológicos do DM2

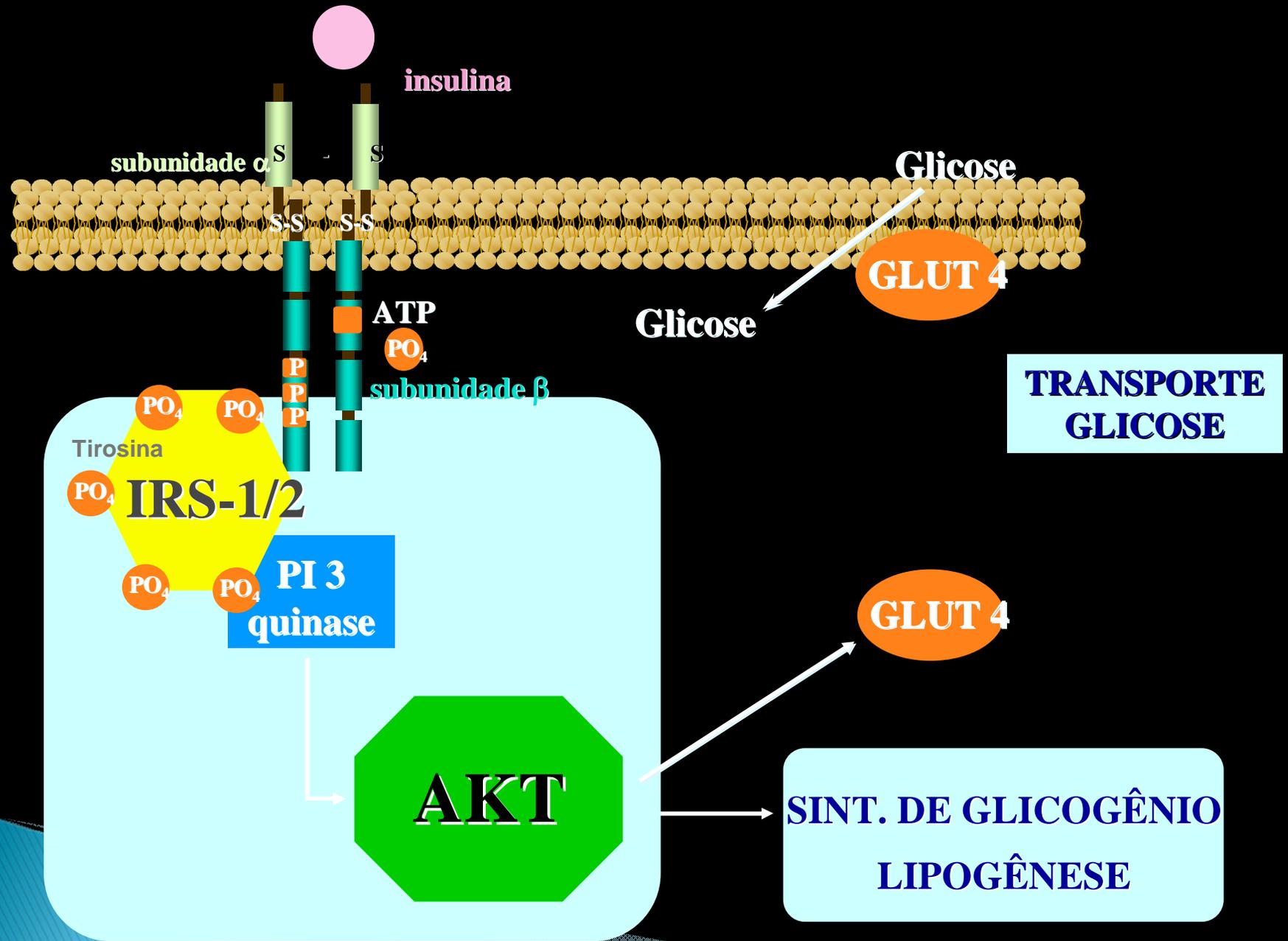
- ▶ Resistência à insulina
- ▶ Disfunção da pancreática
- ▶ Glicotoxicidade / lipotoxicidade
- ▶ Outros
  - Alteração da secreção/ação de outros peptídeos (incretinas, amilina)



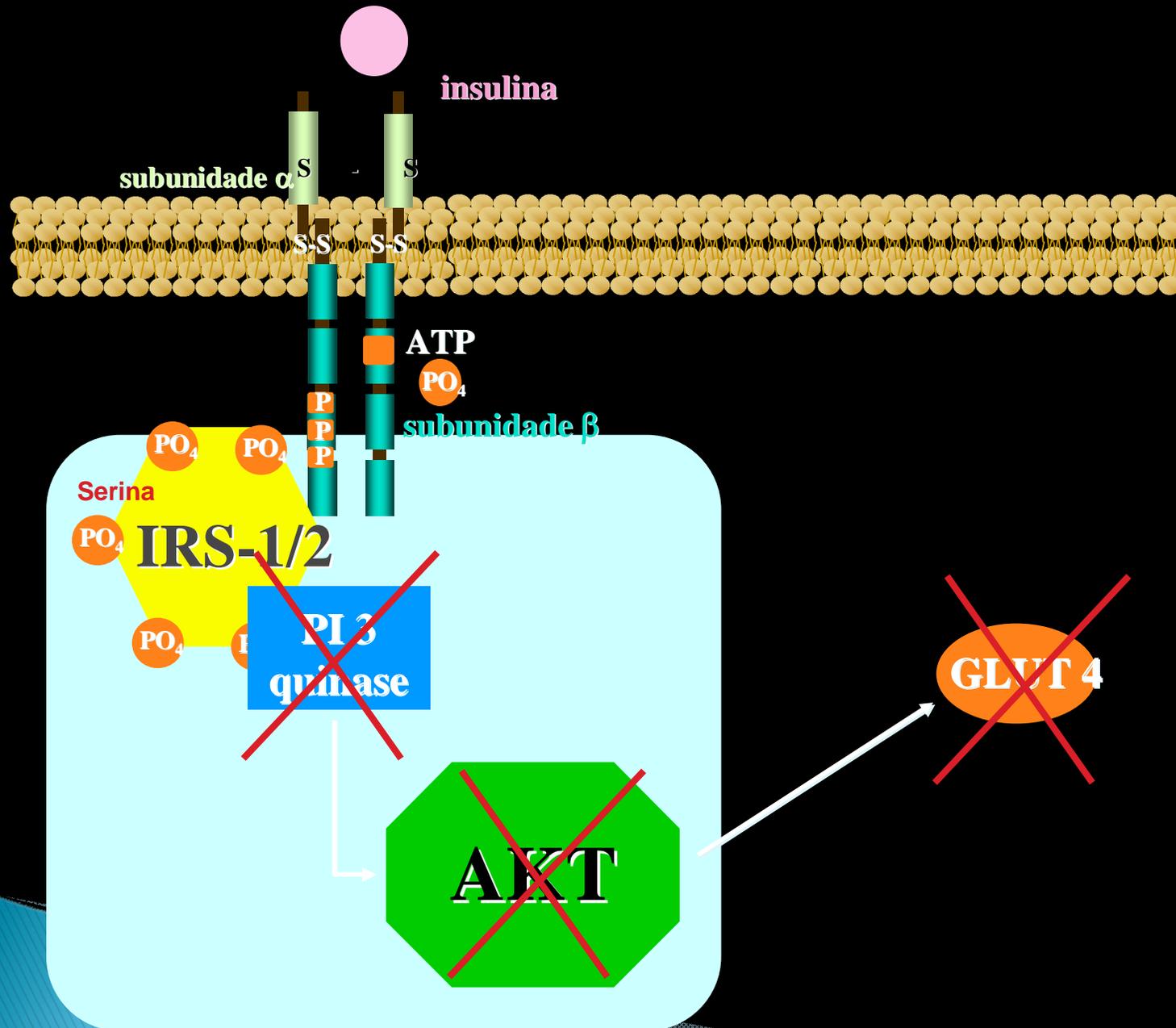
# RESISTÊNCIA À INSULINA TECIDO-ESPECÍFICA



# MECANISMO MOLECULAR DE AÇÃO DA INSULINA

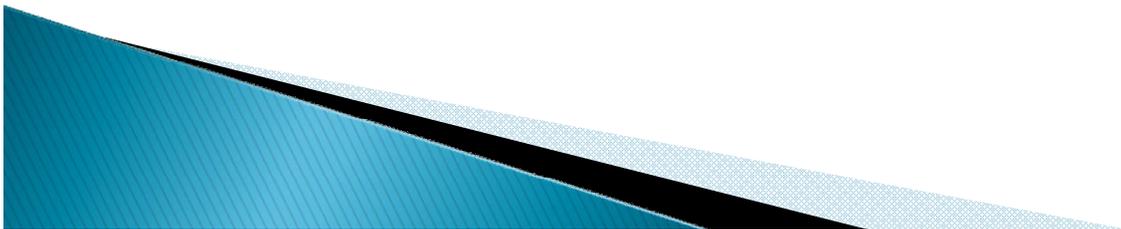


# MECANISMO MOLECULAR DE AÇÃO DA INSULINA

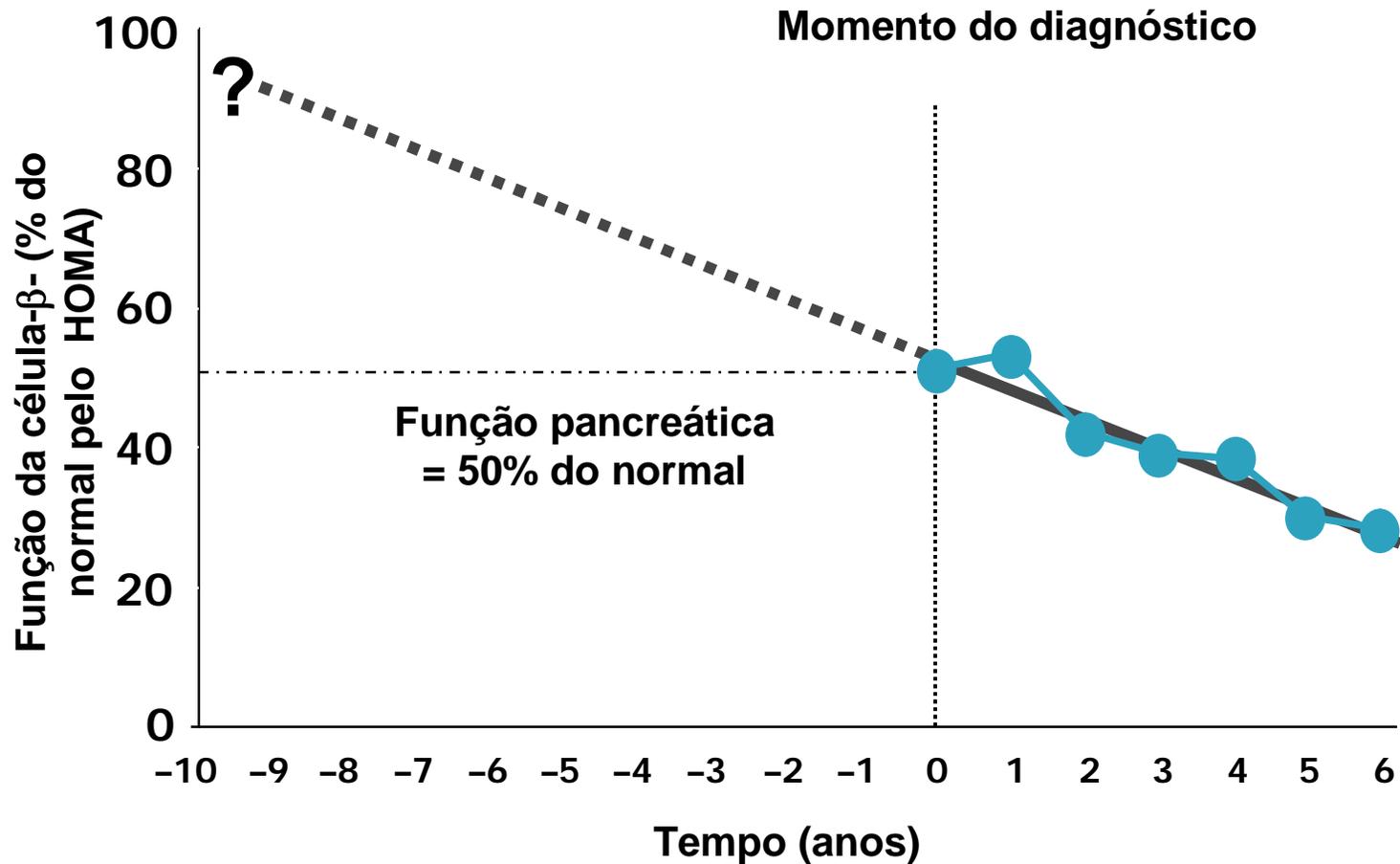


# Componentes Fisiopatológicos do DM2

- ▶ Resistência à insulina
- ▶ Disfunção pancreática
- ▶ Glicotoxicidade / lipotoxicidade
- ▶ Outros
  - Alteração da secreção/ação de outros peptídeos (incretinas, amilina)

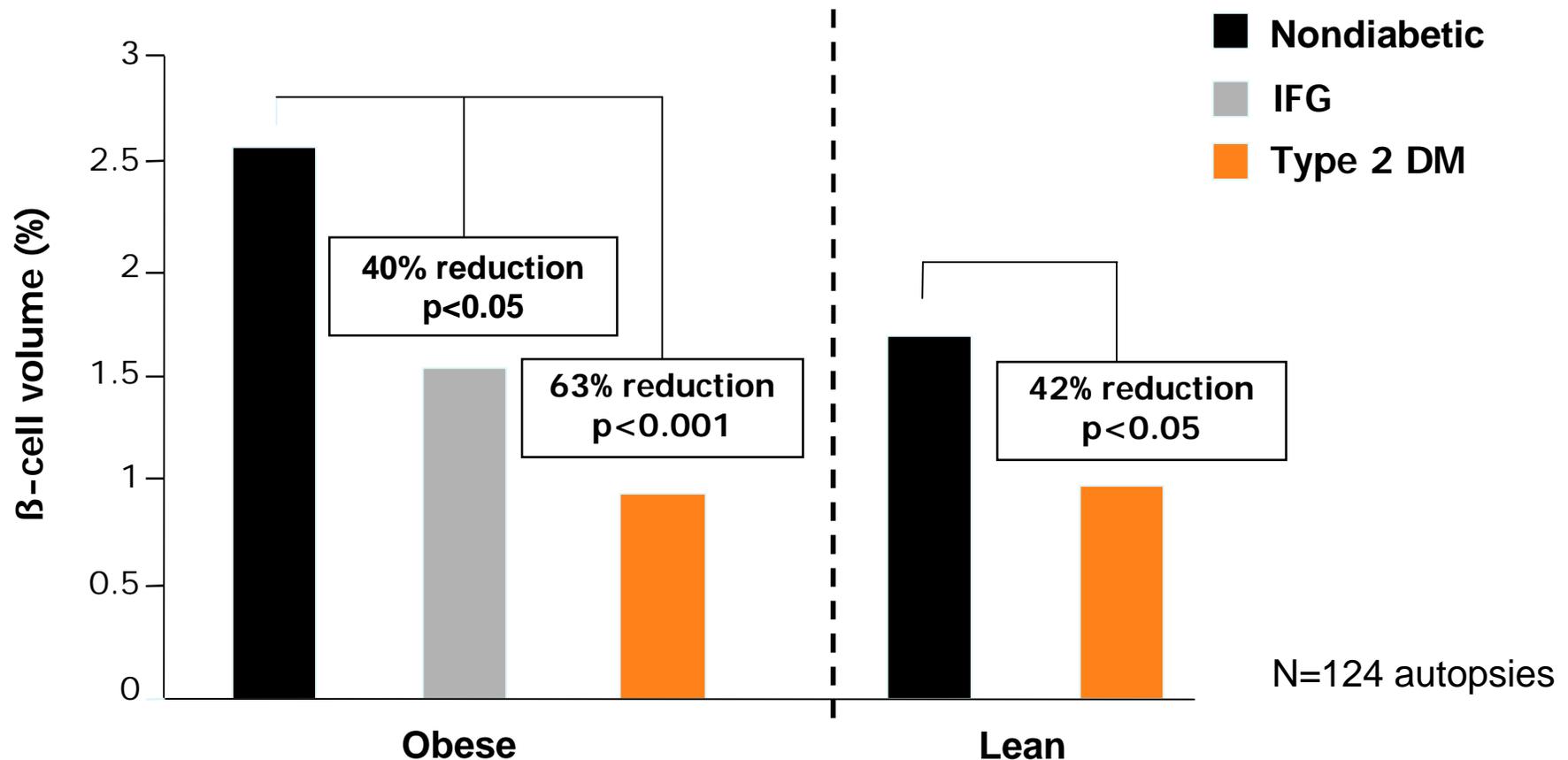


# Declínio da função da célula- $\beta$



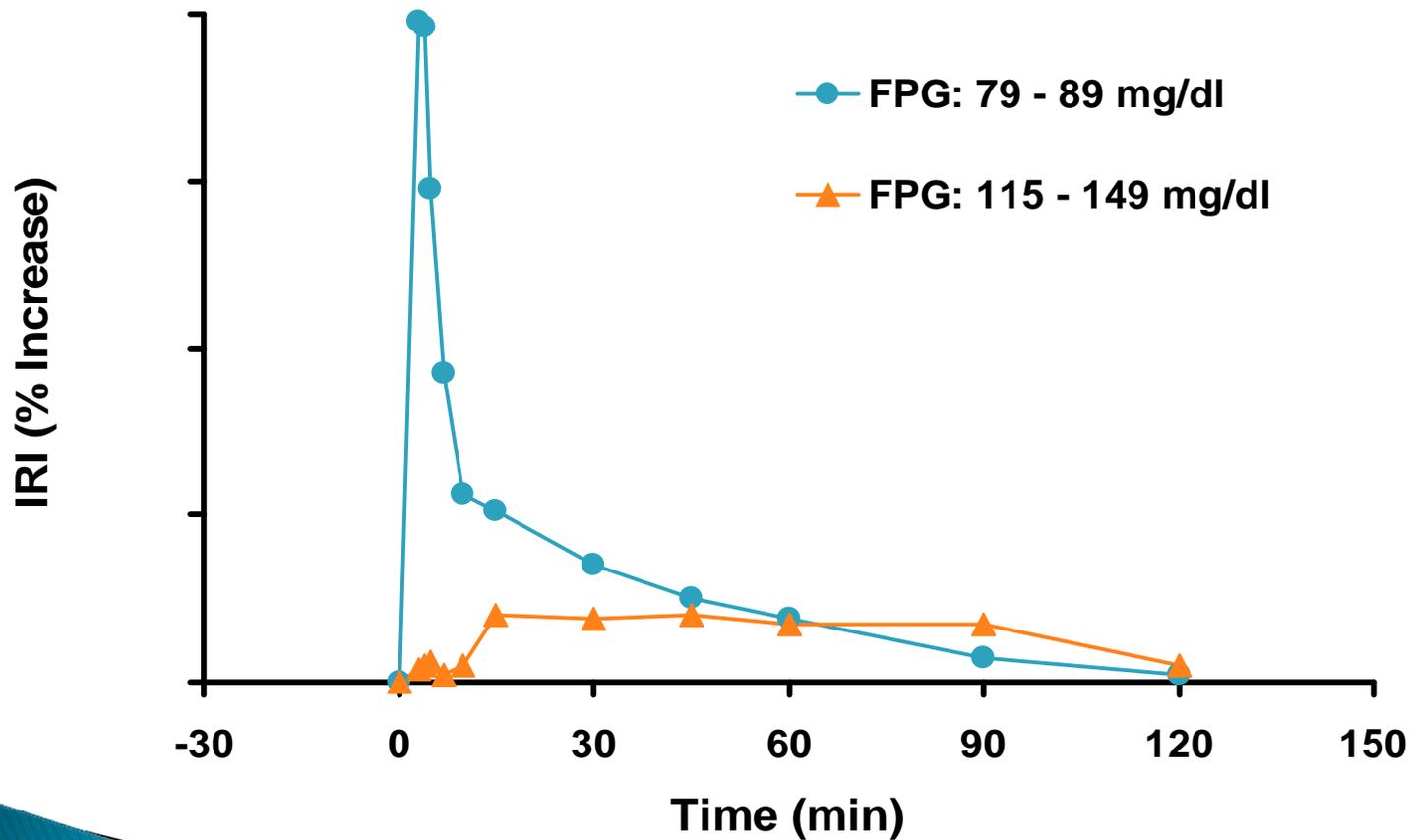
Adaptado de Holman RR. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40(suppl):S21-S25.  
U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes.* 1995;44:1249-1258.

# $\beta$ -cell Volume Is Reduced 40% in Patients With Impaired Fasting Glucose (IFG) and Up to 60% With Type 2 Diabetes Mellitus (DM)



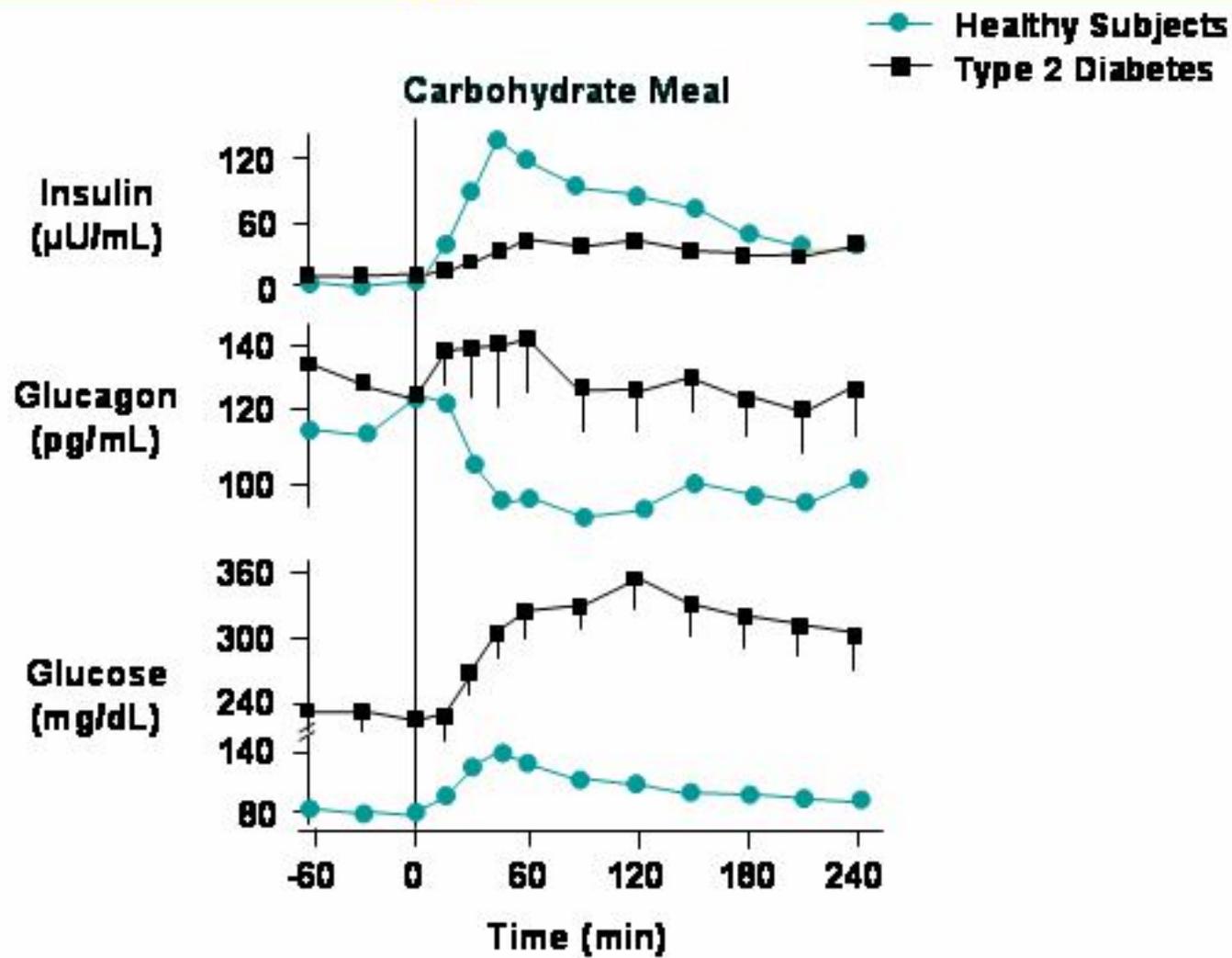
Data derived from Butler AE et al. *Diabetes* 2003;52(1):102-110.

# Perda da primeira fase da secreção de insulina é um achado precoce em diabéticos



Brunzell JD. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:222-229.

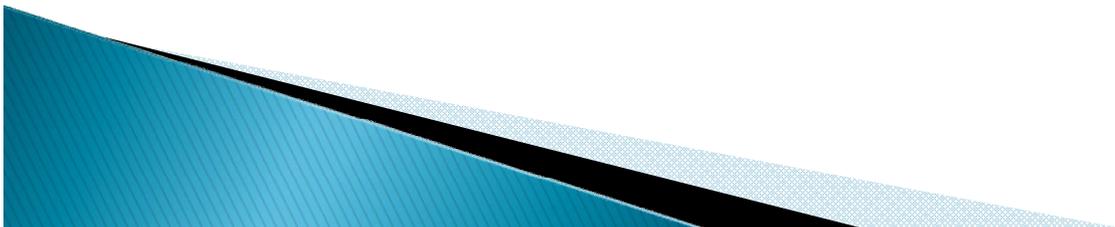
# Beta-Cell Workload Outpaces Response in Type 2 Diabetes



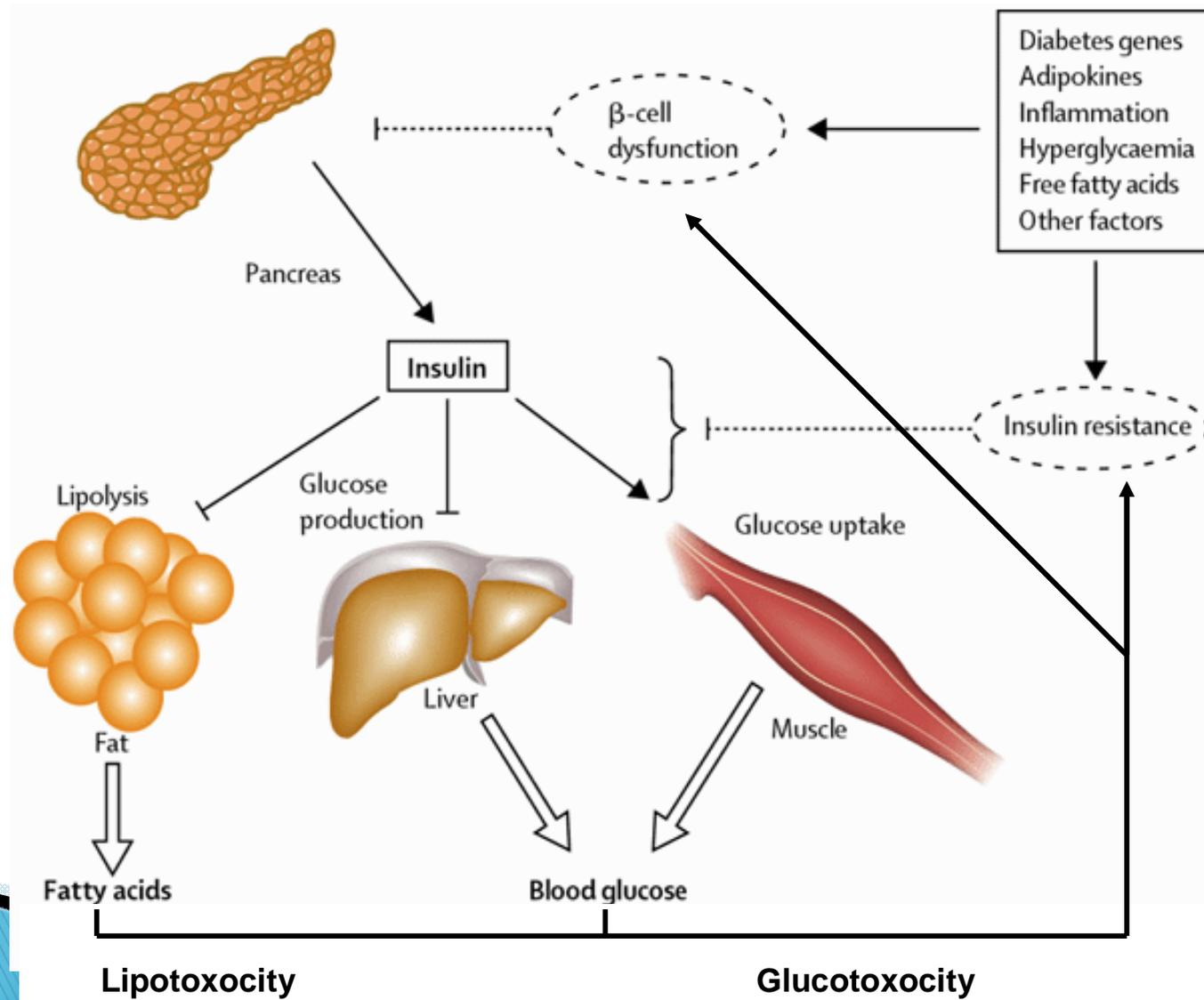
N = 26; Mean (SE)  
Data from Müller WA, et al. *N Engl J Med.* 1970;283:109-115

# Componentes Fisiopatológicos do DM2

- ▶ Resistência à insulina
- ▶ Disfunção da célula pancreática
- ▶ Glicotoxicidade / lipotoxicidade
- ▶ Outros
  - Alteração da secreção/ação de outros peptídeos (incretinas, amilina)



# Glico e Lipotoxicidade

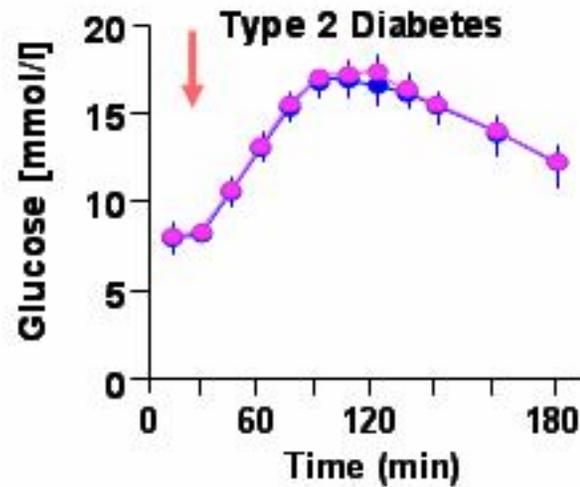
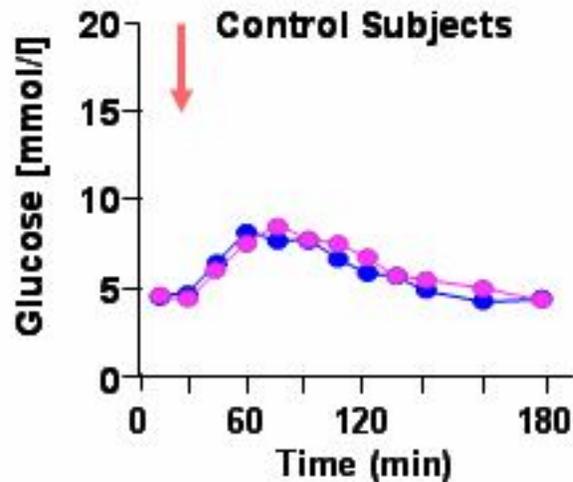


# Componentes Fisiopatológicos do DM2

- ▶ Resistência à insulina
- ▶ Disfunção da célula pancreática
- ▶ Glicotoxicidade / lipotoxicidade
- ▶ Outros
  - Alteração da secreção/ação de outros peptídeos (incretinas, amilina)

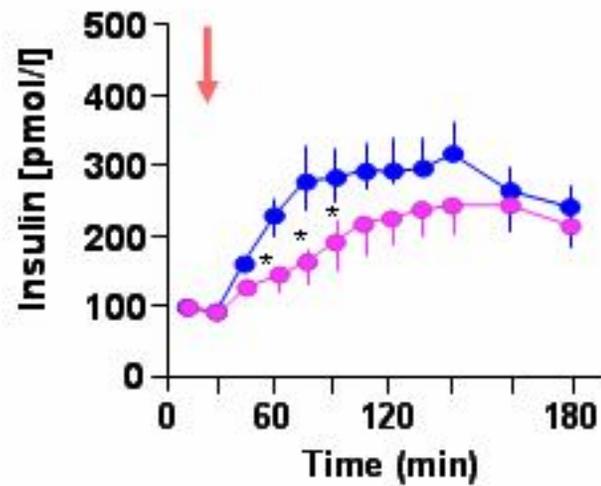
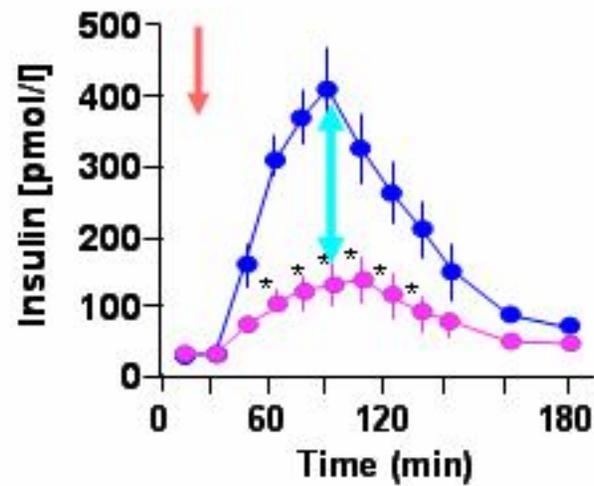


# Efeito Incretina



**Oral Glucose** —■—

**Intravenous Glucose** —■—



**Efeito Incretina**

**GIP**

**GLP-1**

# Múltiplas Ações do GLP-1

## SNC

estimula a saciedade e a redução do apetite

## Fígado

Reduz secreção hepática de glicose por inibir secreção de glucagon pelas células alfa

## Estômago

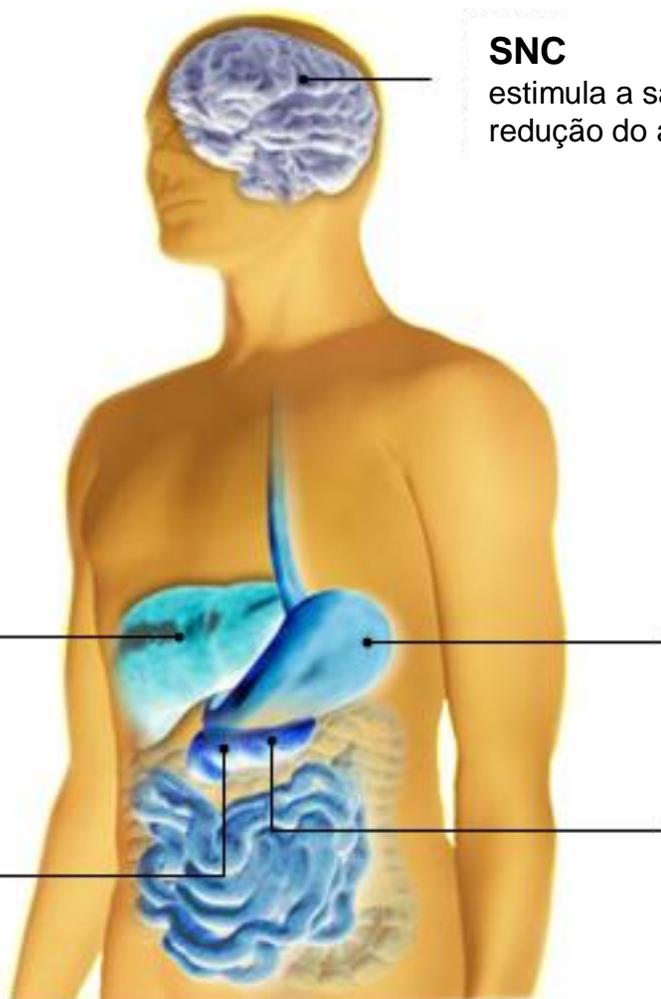
lentifica o esvaziamento gástrico

## Célula alfa

inibe secreção de glucagon

## Célula beta

estimula a secreção de insulina de forma glicose-dependente  
aumenta a massa de células beta (em modelos animais)



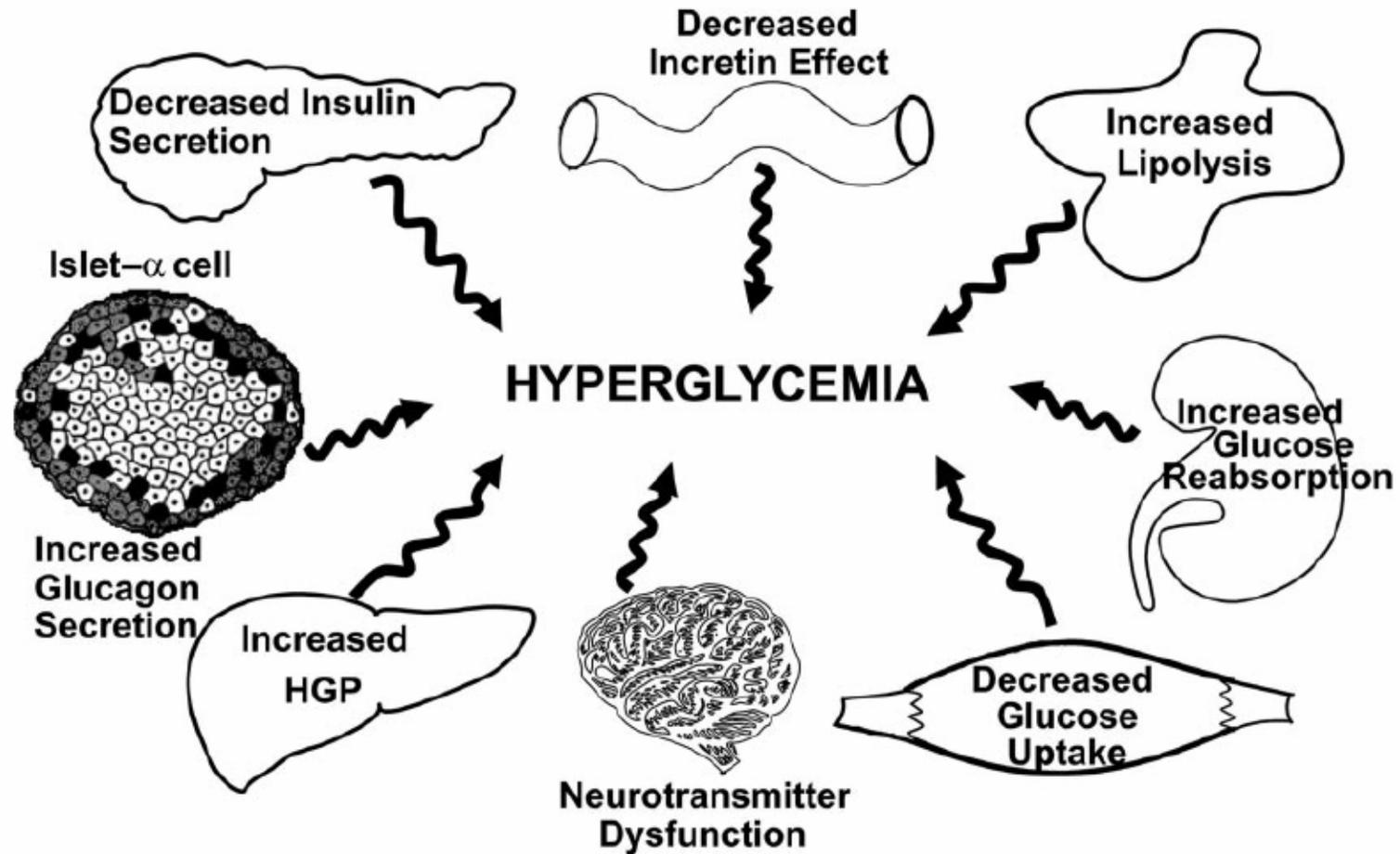
Flint A et al. *J Clin Invest.* 1998;101:515-520

Larsson H et al. *Acta Physiol Scand.* 1997;160:413-422

Nauck MA et al., *Diabetologia* 1996, 1546-1553

Drucker DJ. *Diabetes.* 1998;47:159-169.

# Ao “Octeto ominoso”



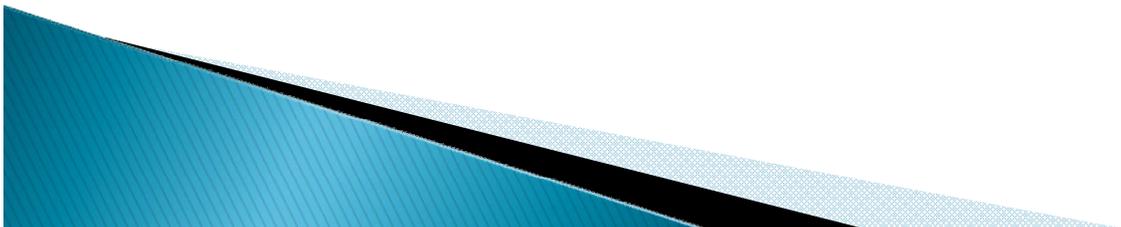
# Múltiplos Tratamentos do DM-2

- ▶ Captação da glicose muscular → [pioglitazona](#)
- ▶ Aumento da produção hepática de glicose → [Metformina](#), [iDDP4](#), [análogo de GLP-1](#)
- ▶ Aumento da secreção de glucagon → [iDDP4](#), [análogo de GLP-1](#)
- ▶ Diminuição do efeito incretina → [iDDP4](#), [análogo de GLP-1](#)
- ▶ Diminuição da secreção da insulina → [glinidas](#), [sulfoniluréias](#)
- ▶ Aumento da reabsorção renal → [inibidores da SGLT2](#)
- ▶ Distúrbios de neurotransmissores → [bromocriptina??](#)
- ▶ Lipólise → [pioglitazona??](#)



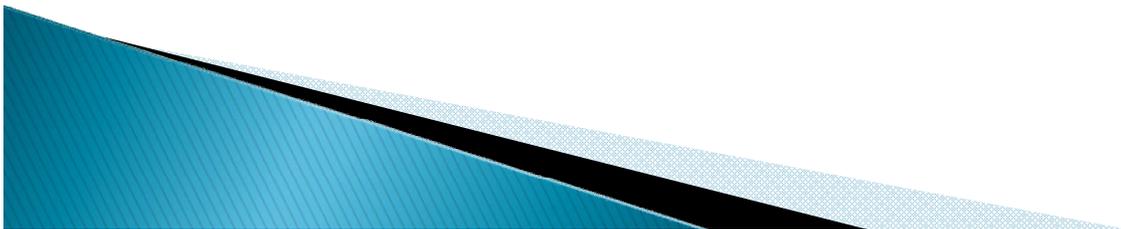
# Conclusão

- ▶ DM = Resistência à insulina + Disfunção da célula beta
  - GLP-1 +/- glico e lipotoxicidade
  - Outros mecanismos – octeto ominoso
- ▶ Tratamentos vão tentar melhorar essas alterações
  - Embora a maioria dos tratamentos atuem em um ou poucos mecanismos
  - Combinação de medicações podem atuar em diferentes mecanismos implicados na fisiopatologia do DM



# Diferença entre Conceitos

- ▶ Síndrome Metabólica
  - Resistência à Insulina
- ▶ Pré-Diabetes
- ▶ Diabetes Mellitus
  - Classificações



# Espectro Clínico

Resistência à  
Insulina

Pré-diabetes  
(IFG / IGT)

Diabetes  
tipo 2

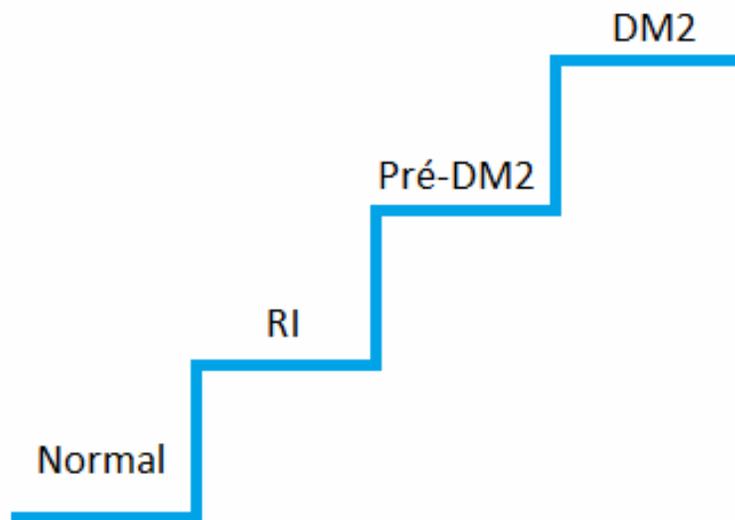
# Critérios Diagnósticos

	Glicemia de jejum (mg/dl)	Glicemia 2h após 75g glicose anidra (TOTG)	HbA1c (%)
Normal	< 100	< 140	<5,7%
Glicemia de jejum alterada	100 - 126	<140	-
Intolerância à glicose	<100	140-200	5,7-6,4%
Diabetes	> 126	> 200	≥ 6,5%

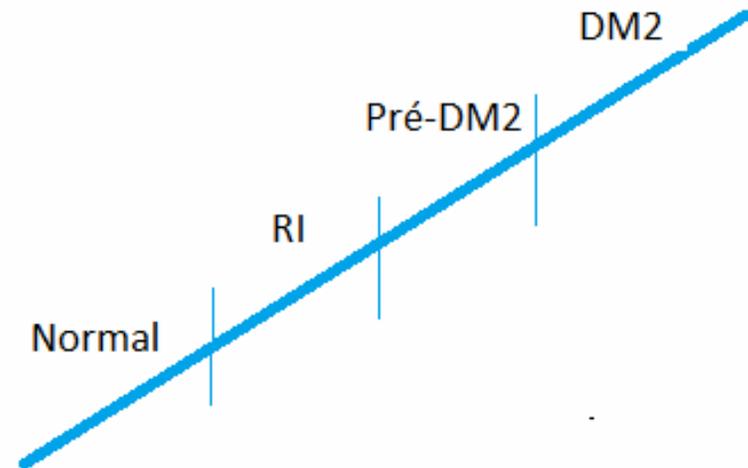
Diagnóstico de RI: Insulina de jejum / HOMA / QUICK / TOTG / Clamp

Diabetes Care 2010 33:S4-S10

# Modelos de Progressão para DM2



**Modelo 1**



**Modelo 2**

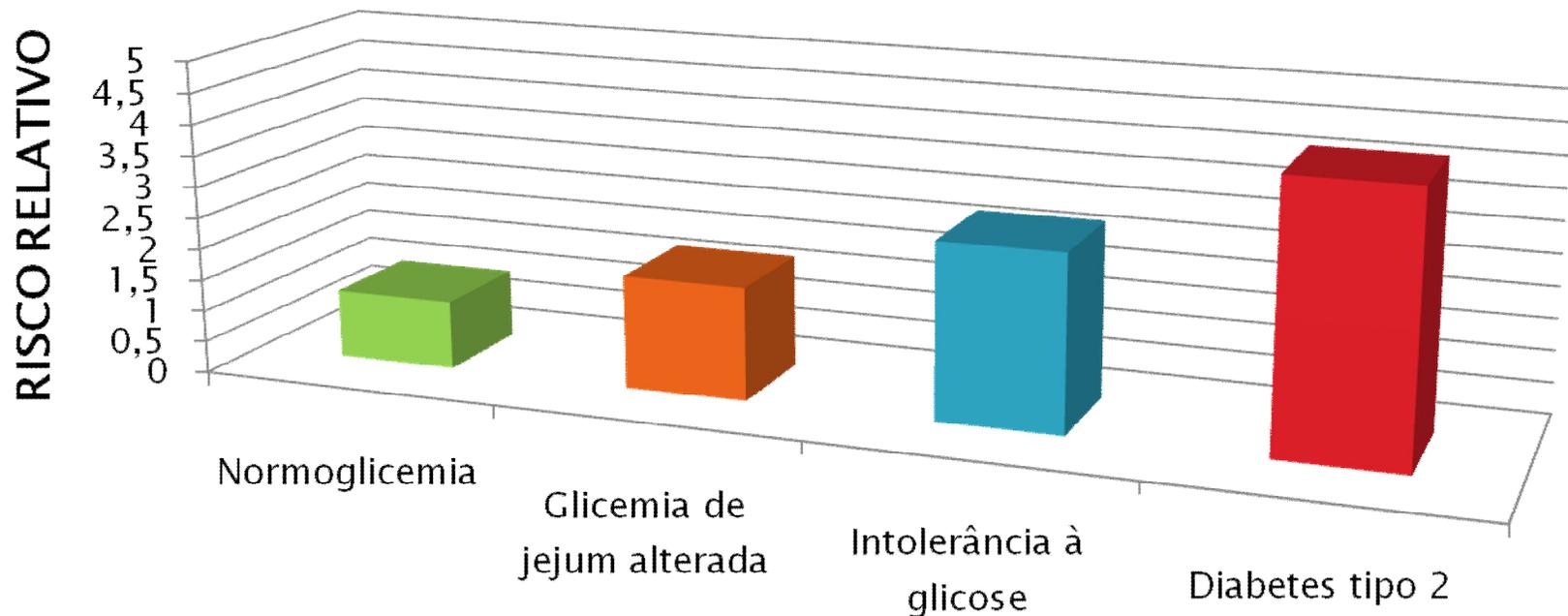


# Problemas

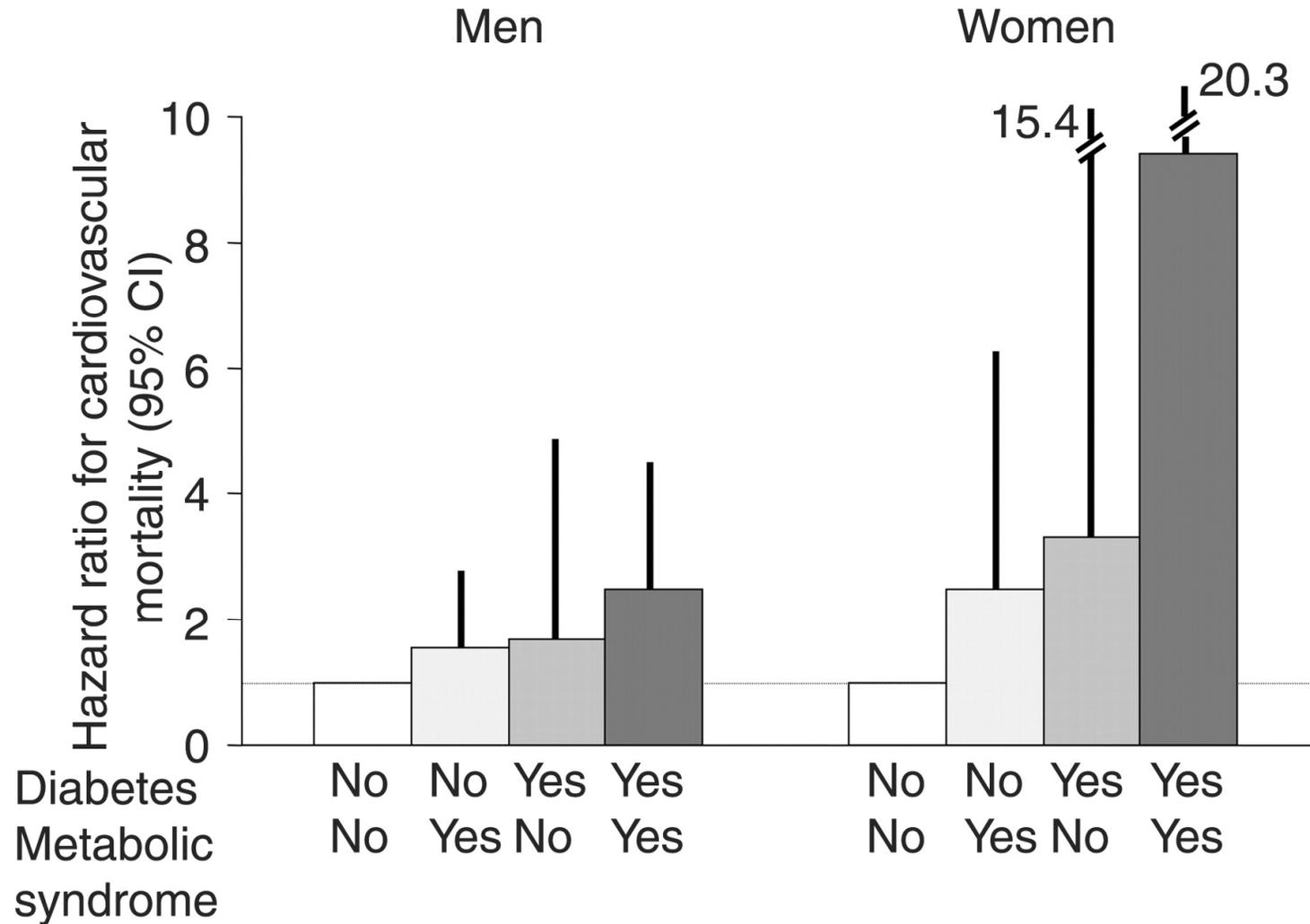
- ▶ Cerca de 70% dos sujeitos com RI → DM
- ▶ Apenas 50% dos individuos com IGT → DM
  - 5-10% por ano
- ▶ Mais de 50% dos individuos que evoluirão para DM não são pré-diabéticos
- ▶ IGT é um importante mas não o único fator de risco para DM

E a utilidade?

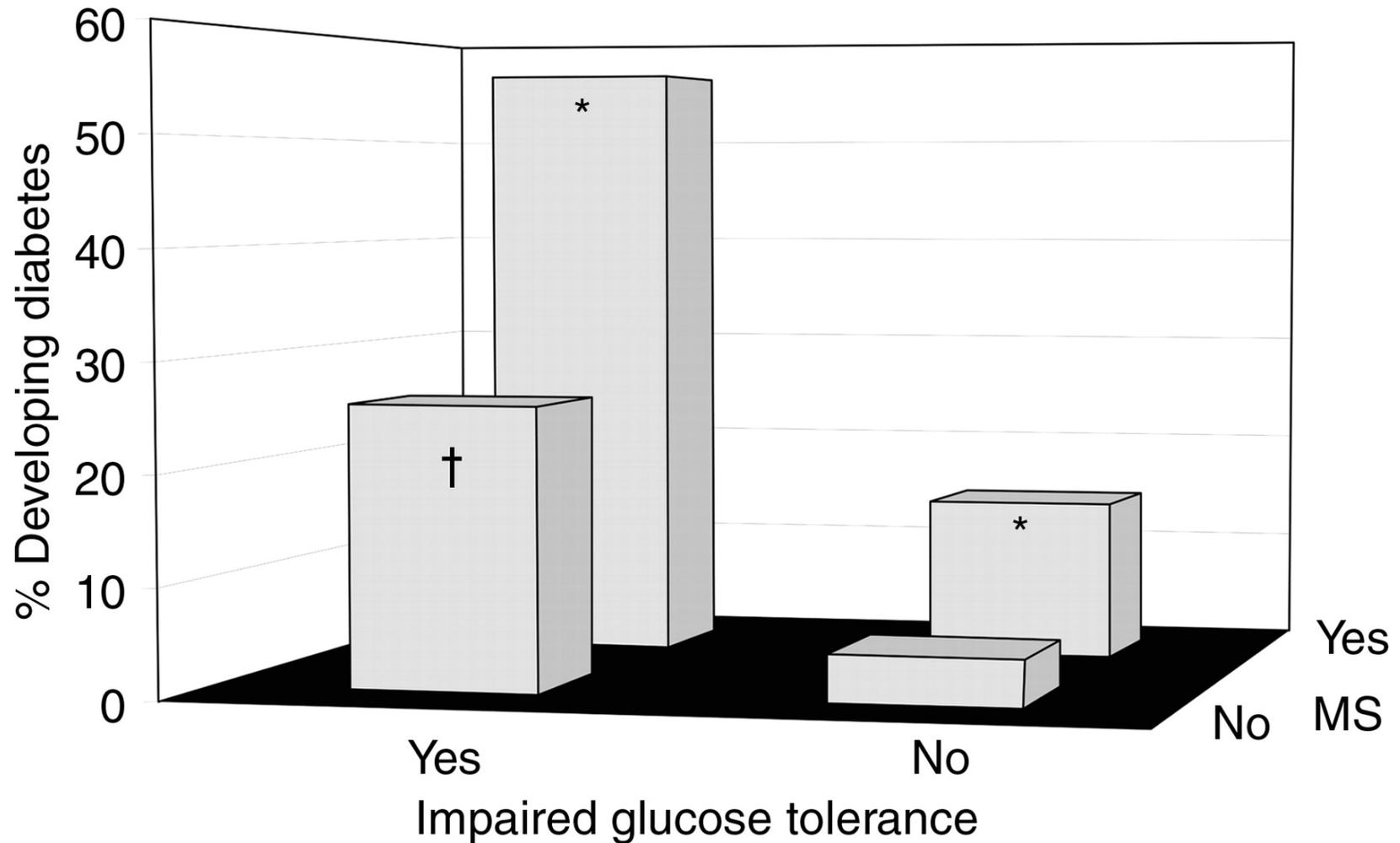
# Risco cardiovascular e Homeostase Glicêmica



**Amplification by the NCEP/ATPIII metabolic syndrome of the adverse prognosis associated with type 2 diabetes: data from the San Antonio Heart Study.**



**Incidence of diabetes according to the presence of impaired glucose tolerance or the NCEP/ATPII metabolic syndrome (MS) in the San Antonio Heart Study.**

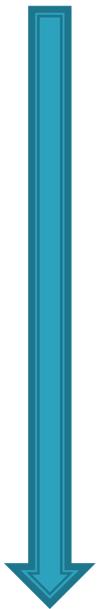


# Fatores associados a progressão Pré-DM → DM

- ▶ Glicemia de jejum ↑ ou elevação da GJ
- ▶ IMC alto
- ▶ Ganho de peso
- ▶ Idade jovem
- ▶ Insulina plasmática aumentada
- ▶ ↓ Resposta da insulina à glicose
- ▶ Dislipidemia
- ▶ Hipertensão
- ▶ Disfunção da célula beta
- ▶ Escolha pelo tratamento

# Tratamento – Disglicemia

- ▶ Ser mais intensivo quanto mais grave
- ▶ Progressão envolve disfunção da célula  $\beta$ 
  - Normal com fatores de risco
  - Resistência à insulina
  - Glicemia de jejum alterada
    - Perda de fase precoce de secreção + RI hepática
  - Intolerância à glicose
    - Perda de fases precoce e tardia de secreção + RI muscular
    -
  - Diabetes Mellitus tipo 2



# Resistência à Insulina

- ▶ = Síndrome Metabólica
- ▶ Objetivos:
  - Prevenção de Doença cardiovascular
  - Prevenção de DM
- ▶ Estratégia
  - Mudanças de estilo de vida
  - Tratamento de comorbidades relacionada à SM (obesidade visceral / HAS / Dislipidemia)
  - MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA
- ▶ Situação especial: SOP



# Pré-Diabetes

- ▶ Mesmos objetivos + prevenção de Complicações microvasculares
- ▶ Estudos prospectivos (Dieta + Exercícios)
  - Malmö Study / Da Qing Study = 39% redução
  - DPP = 58% redução
  - Vida real?
    - Estudos epidemiológicos → Peso e circunferencia abdominal aumentam
    - Sedentarismo
    - Relapso



# Exercícios e Mortalidade no Pré-DM

## Comparative effects of exercise and drug interventions on mortality outcomes in prediabetes

Intervention	Comparator drugs			
	AGIs	Biguanides	ACE inhibitors	Glinides
Exercise	0.22 (0.02 to 1.18)	2.67 (0.41 to 36.39)	0.73 (0.14 to 1.96)	0.69 (0.10 to 2.52)
AGIs	—	13.39 (0.99 to 519.75)	3.26 (0.42 to 43.94)	3.06 (0.33 to 48.01)
Biguanides	—	—	0.26 (0.01 to 1.85)	0.25 (0.01 to 2.08)
ACE inhibitors	—	—	—	0.93 (0.18 to 5.49)

AGIs=α glucosidase inhibitors; ACE=angiotensin converting enzyme.

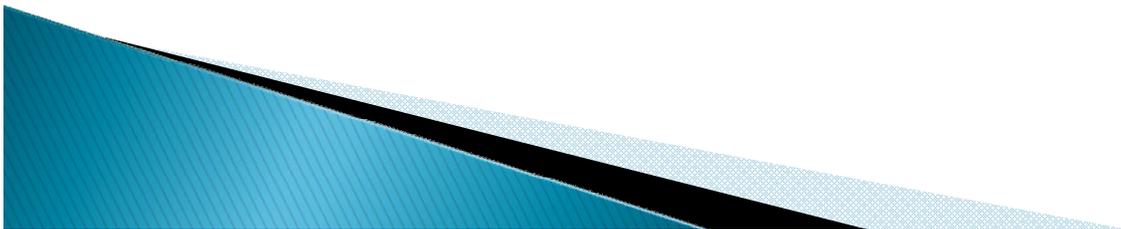
Estimates lower than 1.00 favour row defining intervention.

Values are odds ratios (95% credible intervals)

Naci H et al. BMJ 2013;347:f5577

# Tratamento do DM-1

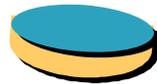
- ▶ Insulinoterapia
- ▶ Automonitorização
- ▶ Educação em Diabetes



# Diabetes Mellitus Tipo 2: Etapas do tratamento

**Dieta e  
Exercícios**

**Monoterapia  
Oral**



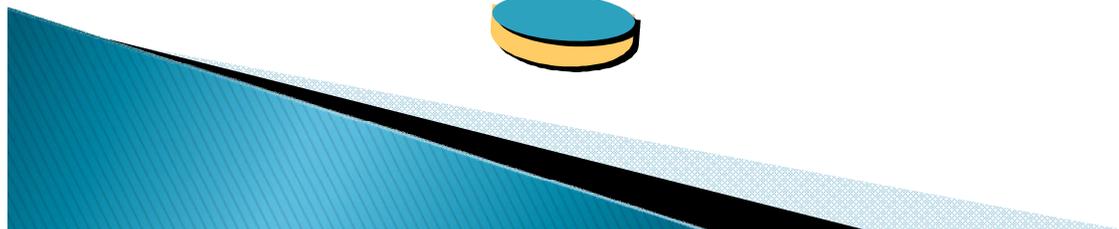
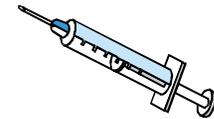
**Combinação  
Oral**



**Oral +  
Insulina**

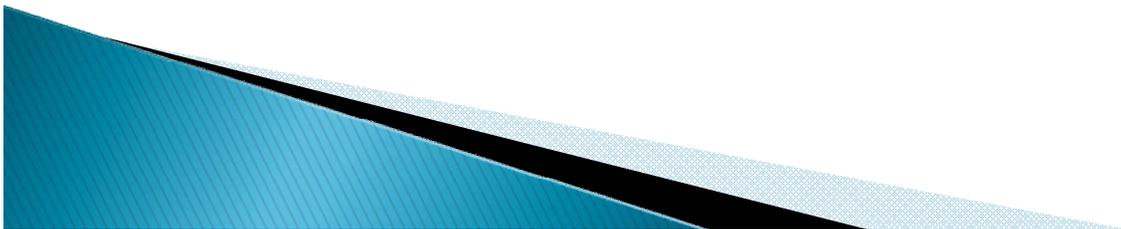


**Insulina**



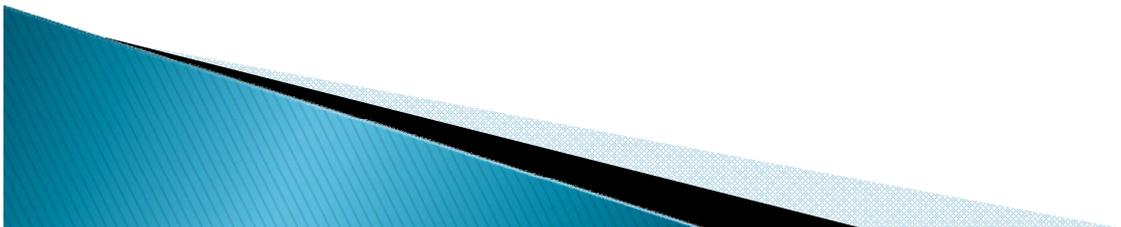
# TRATAMENTO

- ▶ Por que se deve manter um bom controle glicêmico no diabético?
- ▶ Manter apenas um bom controle glicêmico é suficiente no diabético?



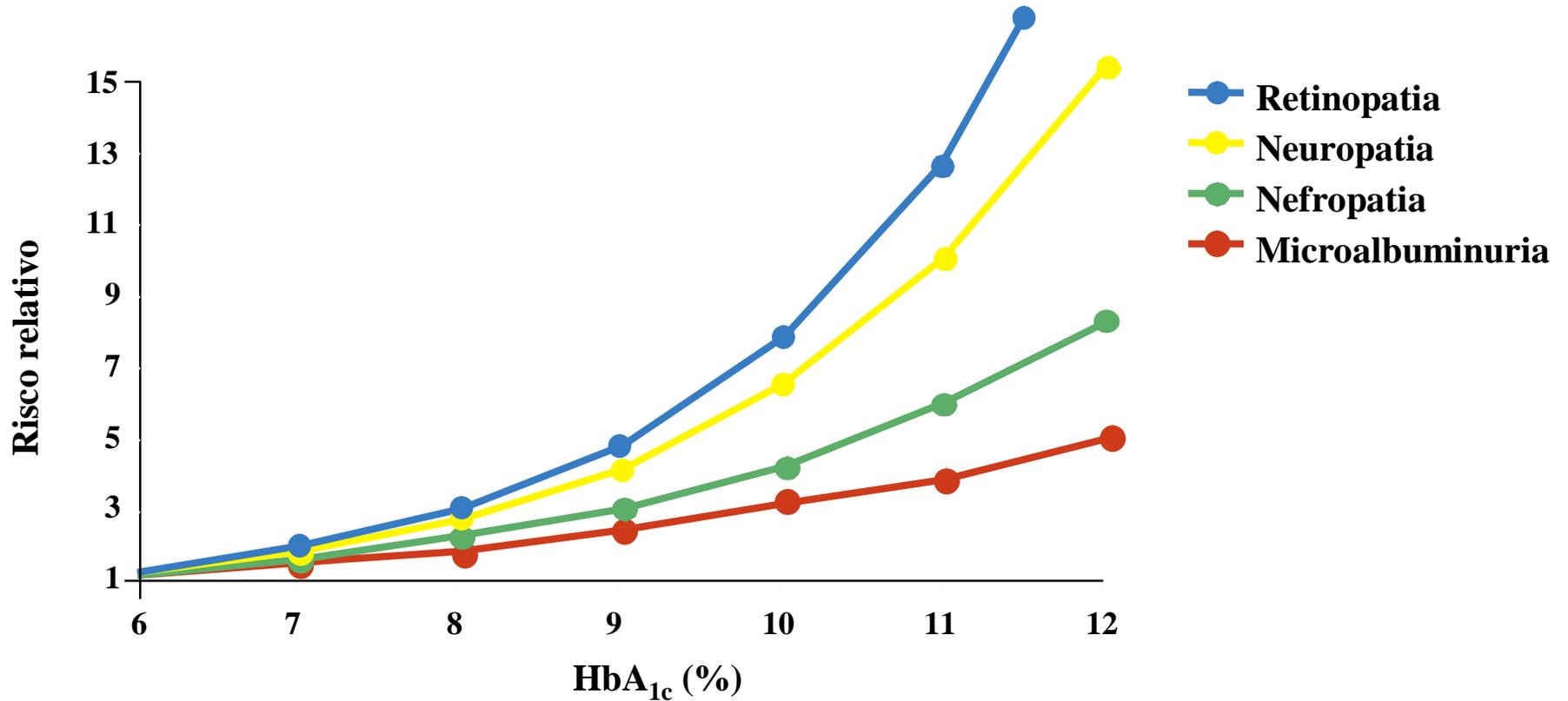
# COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES

- ▶ MICROVASCULARES:
  - Retinopatia diabética
  - Nefropatia diabética
  - Neuropatia diabética
  
- ▶ MACROVASCULARES
  - Vasculopatia periférica
  - Doença obstrutiva: IAM, AVC



DCCT

# Relação entre HbA<sub>1c</sub> e o risco de complicações microvasculares



Skylar. *Endocrinol Metab Clin.* 1996;25:243-254

# Tratamento do DM2

- ▶ Controle da Pressão Arterial
- ▶ Controle de lípidos
- ▶ Controle glicêmico
- ▶ Controle de outros fatores de risco
  - Tabagismo, micro/macroalbuminúria
- ▶ Outros
  - Uso de AAS

# Exercícios no Tratamento do DM-1 e DM-2

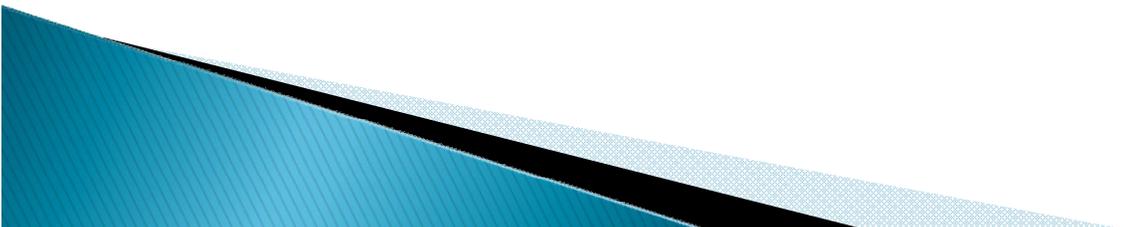


# Tratamento DM2

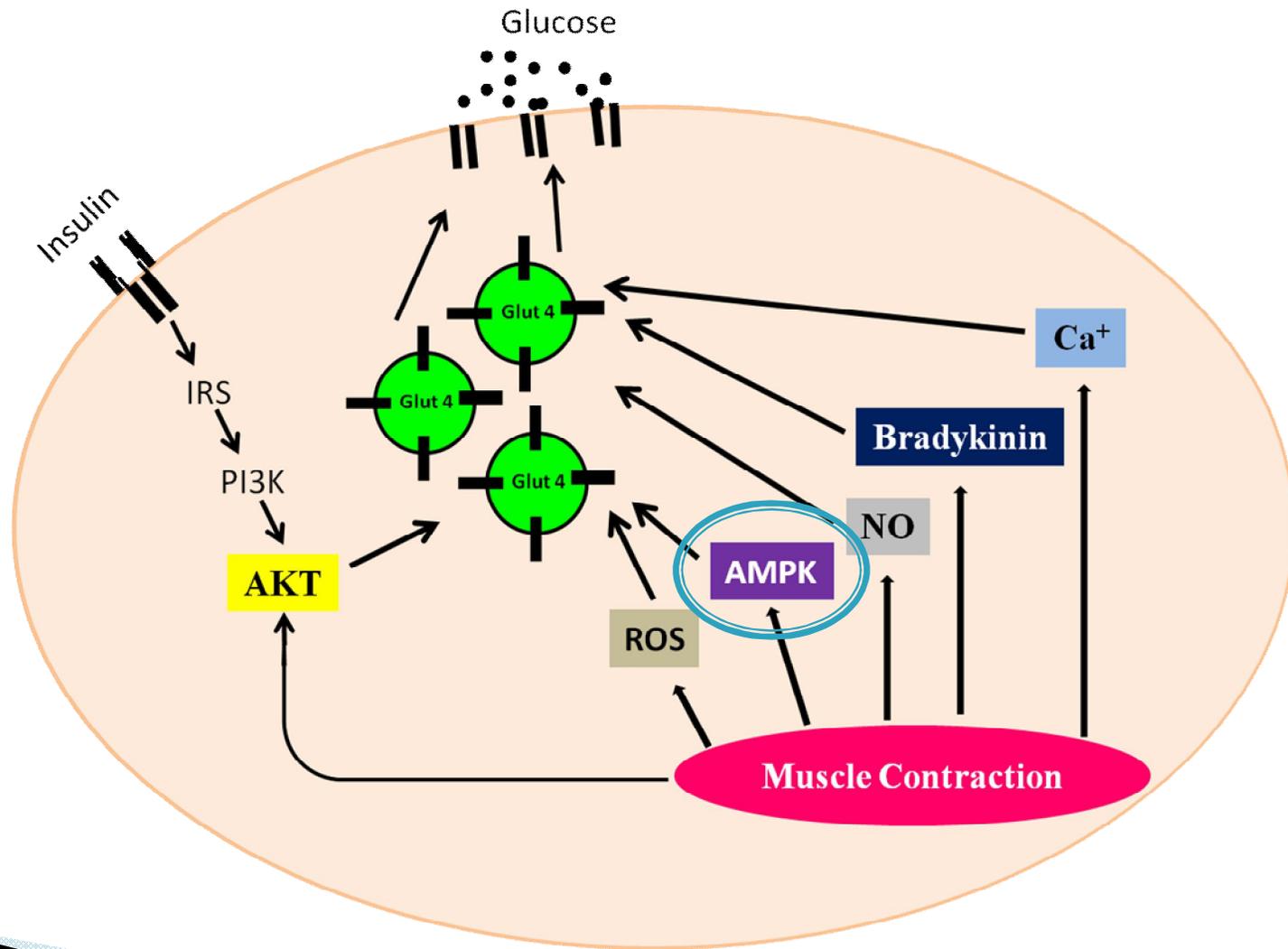
- ▶ Controle da hiperglicemia
  - Controle dos sintomas
  - Prevenção de complicações microvasculares
  
- ▶ Controle de outros fatores
  - Redução de complicações macrovasculares
    - Controle da Pressão arterial
    - Controle da dislipidemia
    - Cessação do tabagismo
    - Uso de AAS?



# Agentes antidiabéticos: Mecanismos de ação

- ▶ SECRETAGOGOS/AUMENTAM INSULINA
    - Sulfoniluréias: Glibenclamida / Glimeperida / Glipizida / Glicazida
    - Glinidas: Repaglinida, nateglinida
    - Insulina
  
  - ▶ SENSIBILIZADORES:
    - Metformina
    - Glitazonas: Pioglitazona
  
  - ▶ INIBIDORES DA GLICOSIDADE:
    - Acarbose
  
  - ▶ INIBIDORES DA DPP-IV / AGONISTAS DO GLP-1
    - Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, Linagliptina
    - Exenatide, Liraglutide
  
  - ▶ INIBIDORES DA SGLT-2
    - Dapaglifozina, Canaglifozina
- 

# Effects of Muscle Contraction on Glucose Metabolism



# Importância da Captação Independente de Insulina

- ▶ Durante o exercício (agudo)
    - ↑ Tônus simpático
      - Catecolaminas
    - Aumento dos níveis de cortisol
- 
- ↑ Resistência à Insulina
  - ↓ Secreção de Insulina
  - ↑ Glucagon
- ▶ Homeostase da glicose depende das vias mediadas pelo exercício
- ▶ Exercícios Continuados / Regulares
  - Melhora da captação de glicose / RI

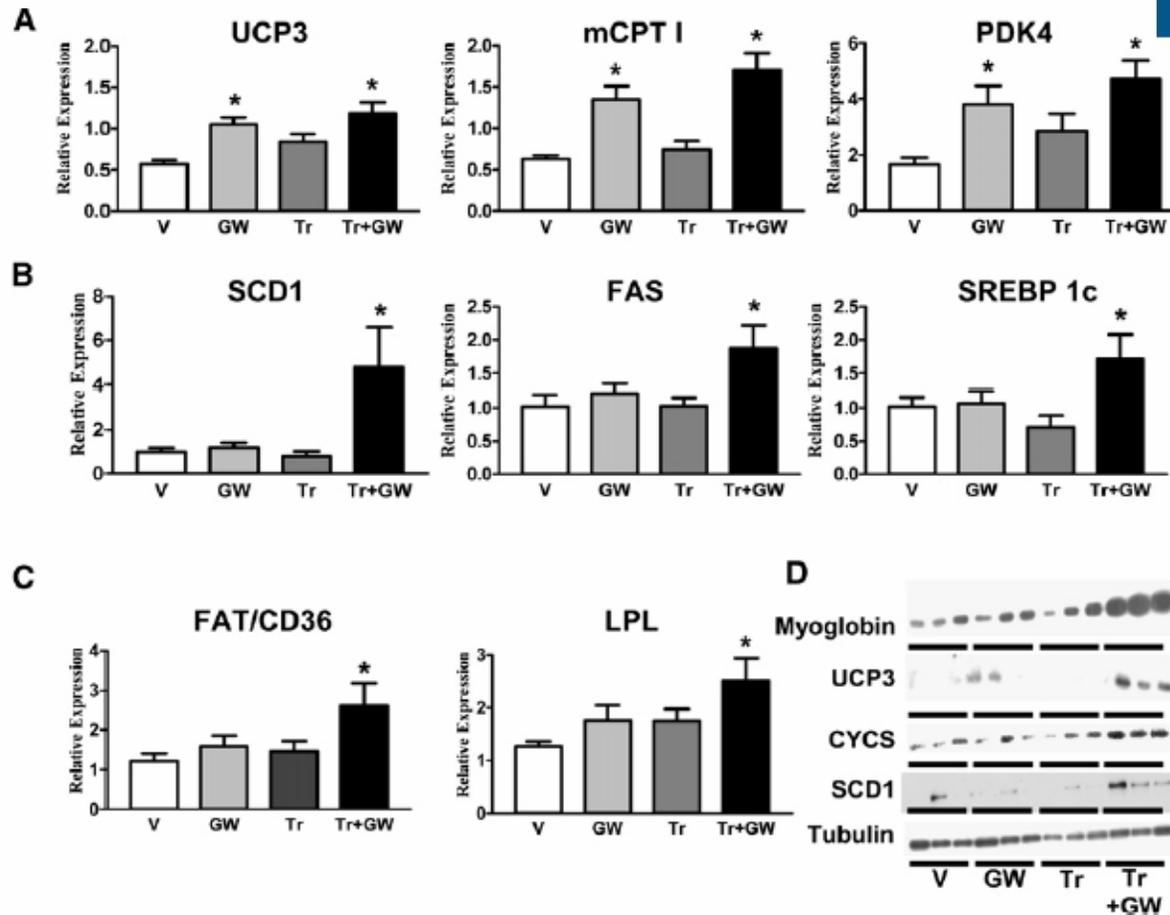


# Pílula do Exercício

## AMPK and PPAR $\delta$ Agonists Are Exercise Mimetics

Cell

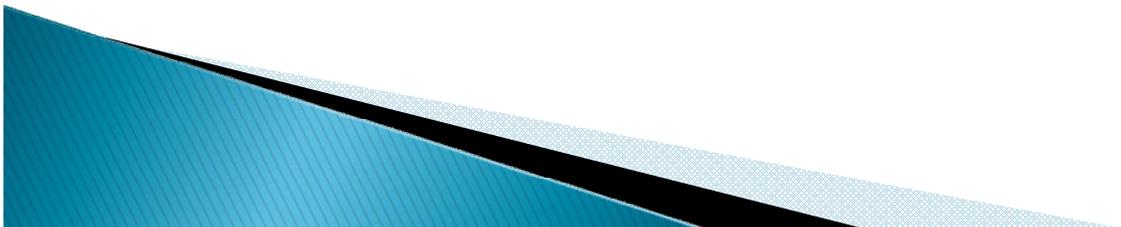
V – Veículo  
GW – GW1516  
Tr – Treinados  
Tr+GW – ambos



# Avaliação Pré-prescrição

## ▶ Anamnese

- Sintomas de descompensação
  - Poliúria (aumento do volume urinário)
  - Polidipsia (aumento da sede)
  - Perda ponderal involuntária
- DM-1 → Risco de Cetoacidose Diabética
- Hipoglicemias
- HBA1c
  - < 7% → melhor controle glicêmico



# Avaliação Pré-prescrição

- ▶ Anamnese
  - Características do tratamento
    - Aderência à dieta adequada
    - Características da dieta habitual
    - Medicamentos em uso
      - Risco de Hipoglicemia (insulina e sulfonilureias)



# Avaliação Pré-prescrição

## ▶ Anamnese

- Estado nutricional / Obesidade
- Avaliação de fatores de risco para DCV
- História de complicações relacionadas ao DM
  - Microvasculares
  - Macrovasculares

Exemplo: Paciente com Neuropatia Diabética com Pé insensível  
→ Evitar exercícios com impacto → Risco de Úlceras

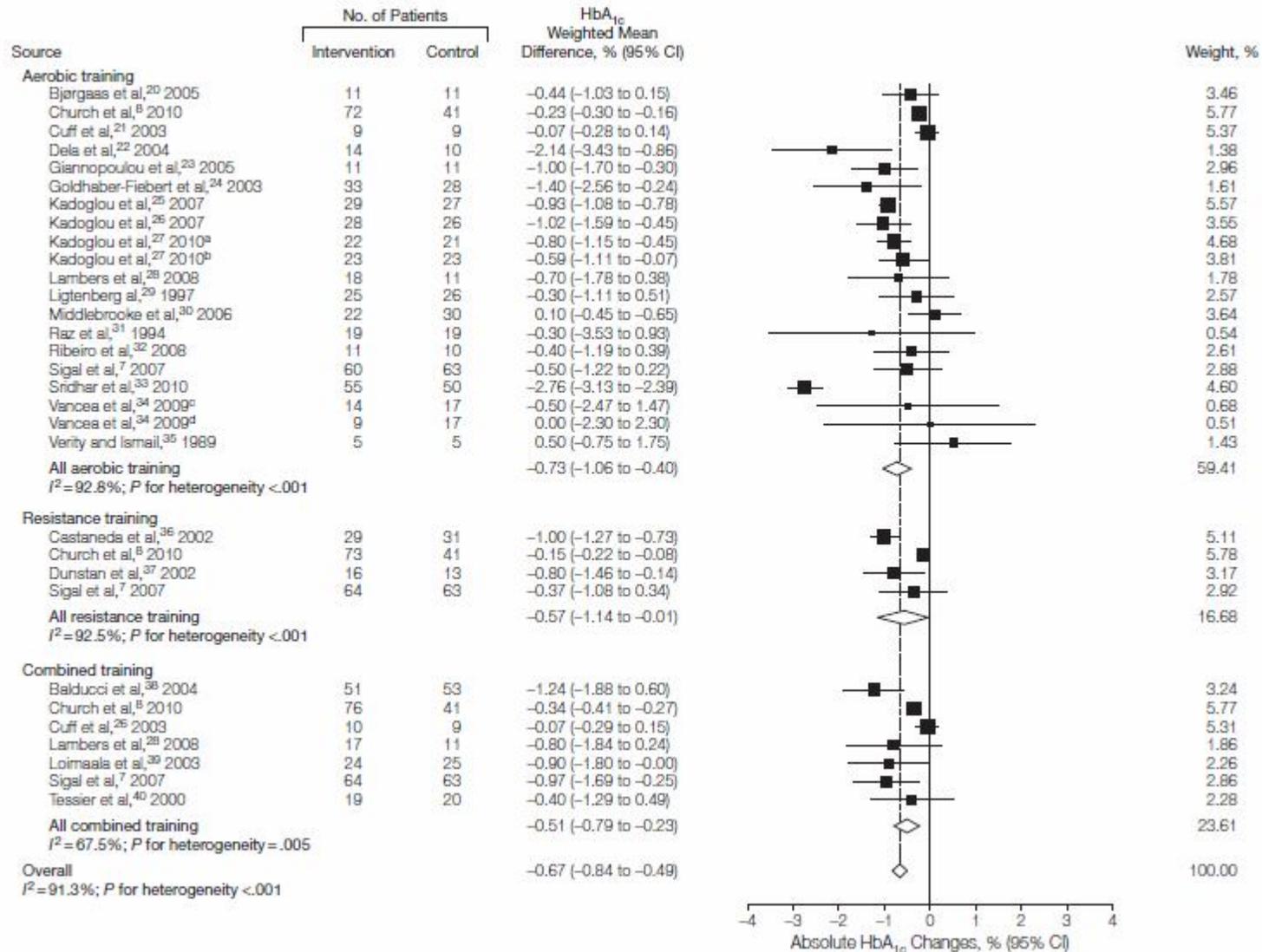
Necessidade de Teste Não invasivo para DAC pré-exercício??

# Avaliação Pré-Prescrição

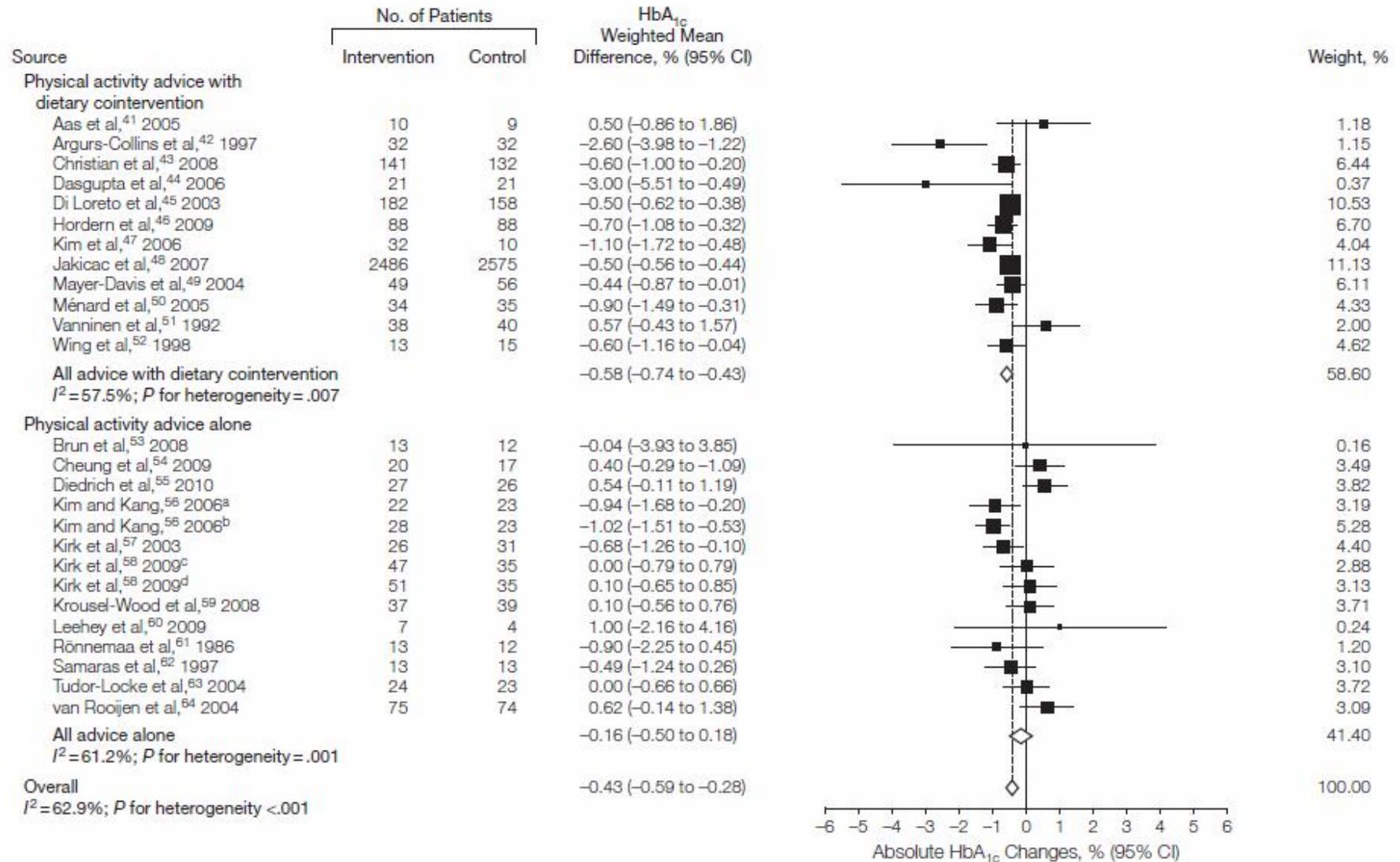
- ▶ Em pacientes com DM-2
  - Baixo risco de hipoglicemia em jejum



# Absolute Changes in HbA1c of Individual Studies of Structured Exercise Training vs No Intervention



# Absolute Changes in HbA1c of Individual Studies of Physical Activity Advice vs No Intervention



# Efeitos no Controle Glicêmico

Reviews/Commentaries/ADA Statements

**META-ANALYSIS**

## **Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients**

A meta-analysis

NEIL J. SNOWLING, MSc<sup>1</sup>  
WILL G. HOPKINS, PhD<sup>2</sup>

Individuals who maintain a physically active lifestyle are less likely to develop insulin resistance, impaired glucose tolerance, or type 2 diabetes (2,5). The effects of exer-

Efeitos do Exercício Aeróbico, de Resistência e Combinado

→ Resultados semelhantes no controle glicêmico (↓0,8% na HbA1c)

→ Benefícios adicionais no exercício combinado (PA e lipídeos)

Snowling NJ, Hopkins WG. Diabetes Care. 2006;29(11):2518.

# Efeitos na Mortalidade

Hazard ratios (HRs) for death from cardiovascular disease and ischaemic heart disease associated with diabetes treatment and leisure time physical exercise

Hours of leisure time physical exercise per week	No. of person-years	Death from cardiovascular disease			Death from ischaemic heart disease		
		No. of deaths	HR*	HR† (95% CI)	No. of deaths	HR*	HR† (95% CI)
Without diabetes							
Inactive	468,436	3,108	1.00	1.00 (reference)	1,391	1.00	1.00 (reference)
0.1-1.9 hours	514,603	2,759	0.78	0.83 (0.79-0.87)	1,256	0.79	0.86 (0.80-0.93)
≥ 2.0 hours	159,901	1,377	0.77	0.84 (0.79-0.89)	630	0.80	0.88 (0.80-0.97)
Diabetes without medication‡							
Inactive	2,359	95	1.74	1.65 (1.34-2.03)	48	2.04	1.90 (1.42-2.54)
0.1-1.9 hours	2,514	69	1.45	1.44 (1.13-1.83)	30	1.50	1.48 (1.03-2.13)
≥ 2.0 hours	1,008	27	1.06	0.99 (0.68-1.45)	12	1.08	1.02 (0.58-1.80)
Diabetes with medication‡							
Inactive	3,151	140	2.49	2.46 (2.08-2.92)	70	2.91	2.92 (2.29-3.72)
0.1-1.9 hours	3,233	91	2.48	2.64 (2.14-3.25)	57	3.41	3.67 (2.81-4.79)
≥ 2.0 hours	1,583	57	1.49	1.58 (1.21-2.05)	24	1.39	1.49 (0.99-2.23)

Abbreviations: *CI* confidence interval, *HR* hazard ratio.

\*Adjusted for age (as the time scale) and birth cohort (5 years strata), sex (male, female).

†Adjusted for age (as the time scale) and birth cohort (5 years strata), sex (male, female), smoking (never, former, current, unknown), education (<10 years, 10-12 years, >13 years, unknown), alcohol (0, 1-4, ≥ 5 times last 14 days, total abstainer, unknown), systolic blood pressure, body mass index.

‡Medication refers to oral hypoglycemic drugs or insulin.

# Resumo

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

## Effect of High- versus Low-Intensity Supervised Aerobic and Resistance Training on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes; The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES)

Stefano Balducci<sup>1,2,3\*</sup>, Silvano Zanuso<sup>4\*</sup>, Patrizia Cardelli<sup>1,5</sup>, Laura Salvi<sup>1,2</sup>, Alessandra Bazuro<sup>1,2</sup>, Luca Pugliese<sup>1,2</sup>, Carla Maccora<sup>1,2</sup>, Carla Iacobini<sup>1,3</sup>, Francesco G. Conti<sup>1,2</sup>, Antonio Nicolucci<sup>6</sup>, Giuseppe Pugliese<sup>1,2\*</sup>, for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators<sup>†</sup>

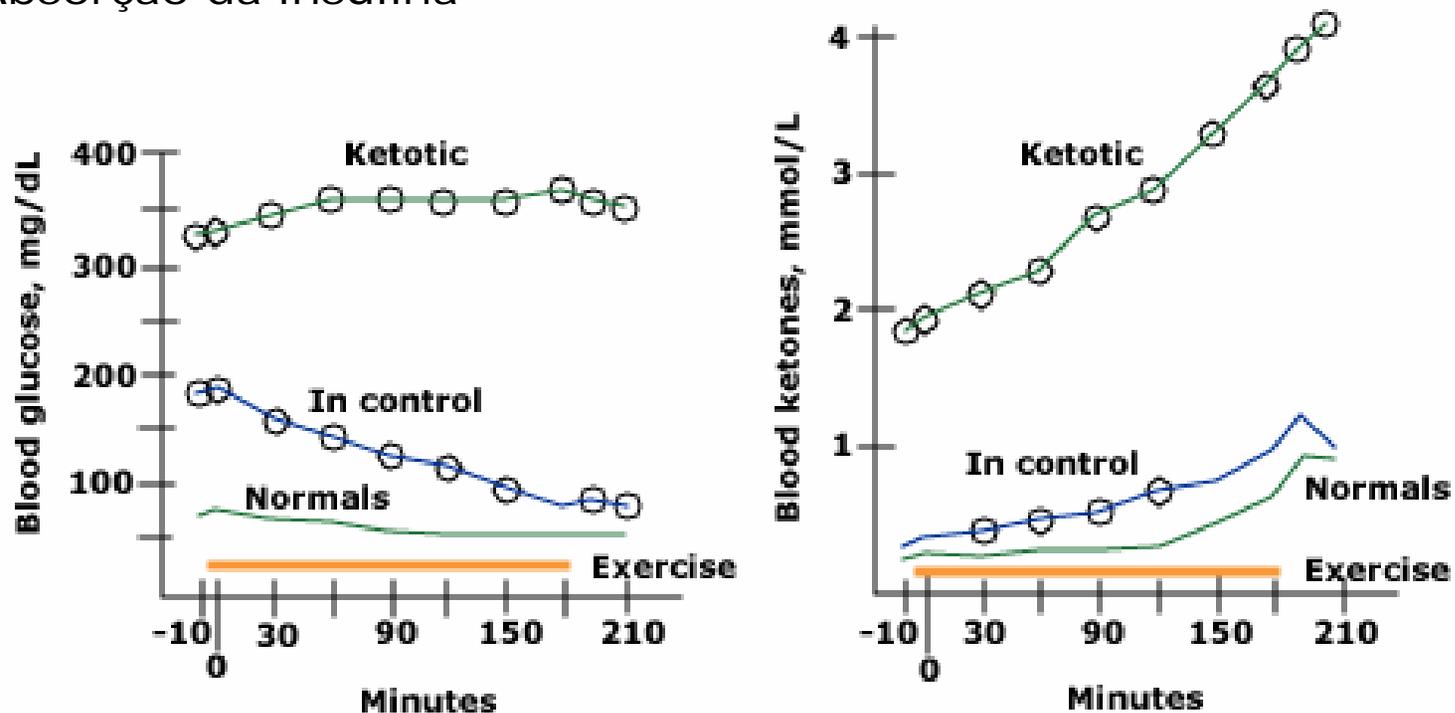
1 Department of Clinical and Molecular Medicine, "La Sapienza" University, Rome, Italy, 2 Diabetes Unit, Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy, 3 Metabolic Fitness Association, Monterotondo, Rome, Italy, 4 School of Science, University of Greenwich, London, United Kingdom, 5 Laboratory of Clinical Chemistry, Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy, 6 Department of Clinical Pharmacology and Epidemiology, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti, Italy

**Conclusions:** Data from the large IDES cohort indicate that, in low-fitness individuals such as sedentary subjects with type 2 diabetes, increasing exercise intensity is not harmful, but does not provide additional benefits on cardiovascular risk factors.

McCulloch DK. UptoDate, 2014

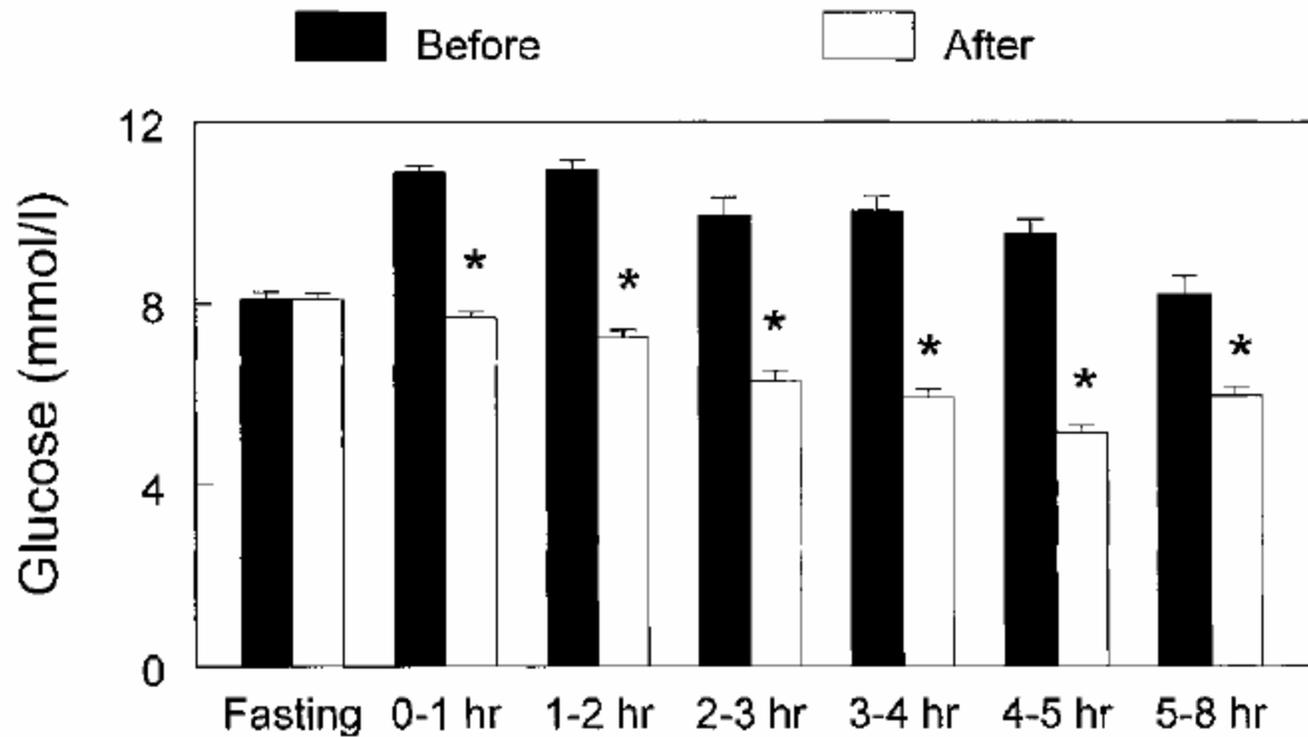
# Exercícios em DM-1

- ▶ Metabolic effects of exercise in type 1 diabetes
  - Manutenção dos efeitos de insulina (não são suprimidos)
  - Absorção da insulina



Berger M et al. Diabetologia 1977; 13:355.

# Glucose levels before and after 1 h of aerobic exercise based on the time interval from the last meal



Poirier P et al. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(8):2860

# Conduitas em Relação ao Exercício

- ▶ Princípios gerais da prescrição do exercício
  - Intensidade Gradual
  - Frequencia / regularidade
- ▶ Específicos
  - Preferencialmente no mesmo tempo em relação às refeições e injeções de insulina
  - Retinopatia Grave → Contra-indicação exercícios de Resistência
  - Neuropatia Grave → Evitar exercícios com impacto
    - Calçados protetores e confortáveis

# Controle Glicêmico Durante Exercício

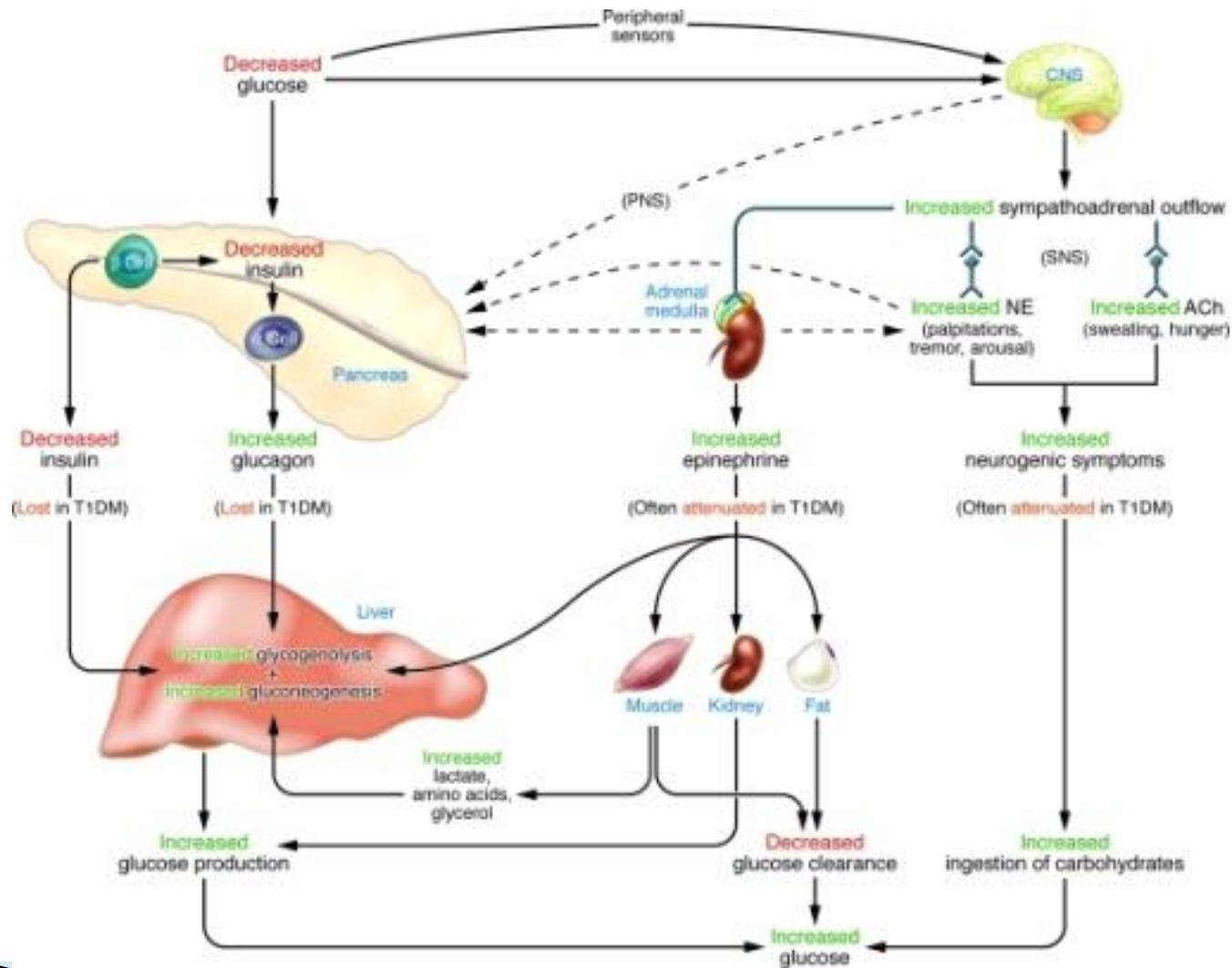
- ▶ DM-1
  - Ajustes das doses de insulina pré, durante e após
  - Contra-indicação se Glicemia  $> 250$  mg/dl



# Controle Glicêmico Durante Exercício

- ▶ DM-1 e DM-2 em risco de hipoglicemia
    - Ingestão de líquidos adequada
    - Medidas de Glicemia Capilar pré, durante e após treino
      - Predições de treinos subsequentes
    - Reduzir a dose de insulina com ação no momento
    - Evitar aplicação de insulina nos membros mais usados
    - Se GC pré-treino < 100 mg/dl
      - Ingestão de CH (15-30g) 15 min e a cada 30 min, de acordo com GC
      - Risco de hipoglicemia nas 8h seguintes → ↓ glicogênio muscular
- Hipoglicemia rara em pacientes com DM-2 em uso de MTF, glitazona, iDPP-4, análogo de GLP-1 e iSGLT2

# Physiological and behavioral defenses against hypoglycemia in humans



# BASAL/ *BOLUS*

- ▶ Objetivo: Mimetizar a secreção fisiológica

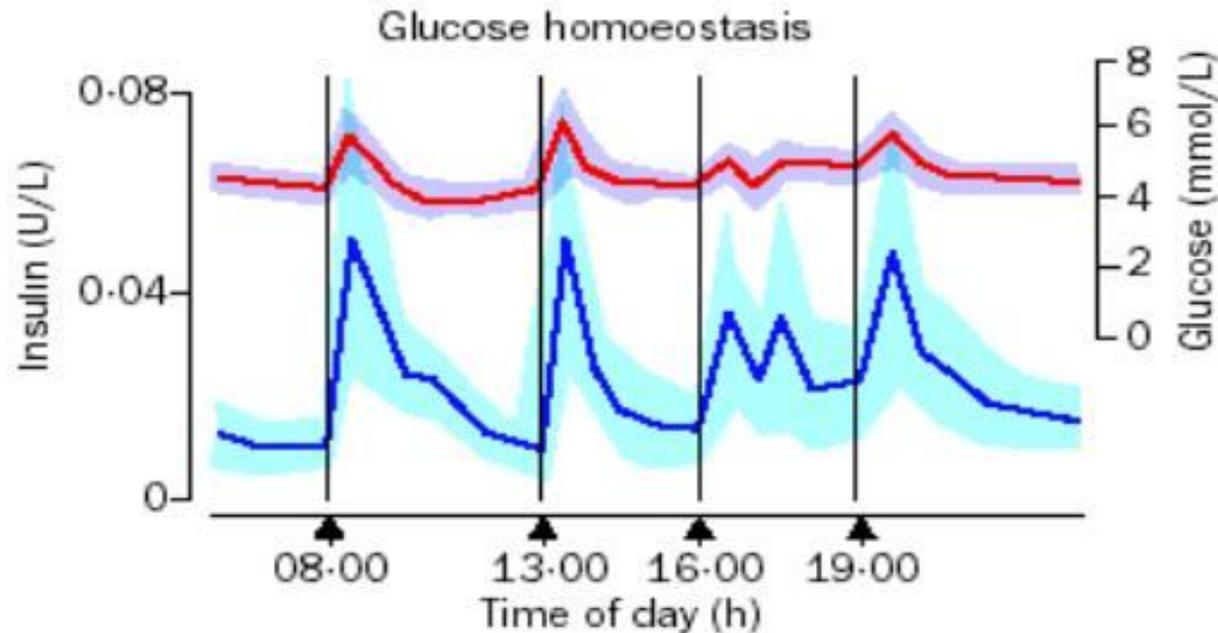
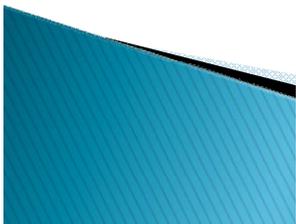


Figure 1: 24-h plasma glucose and insulin profiles in healthy individuals (n=12)  
Mean values with 95% CI.



# Objetivos da Terapia

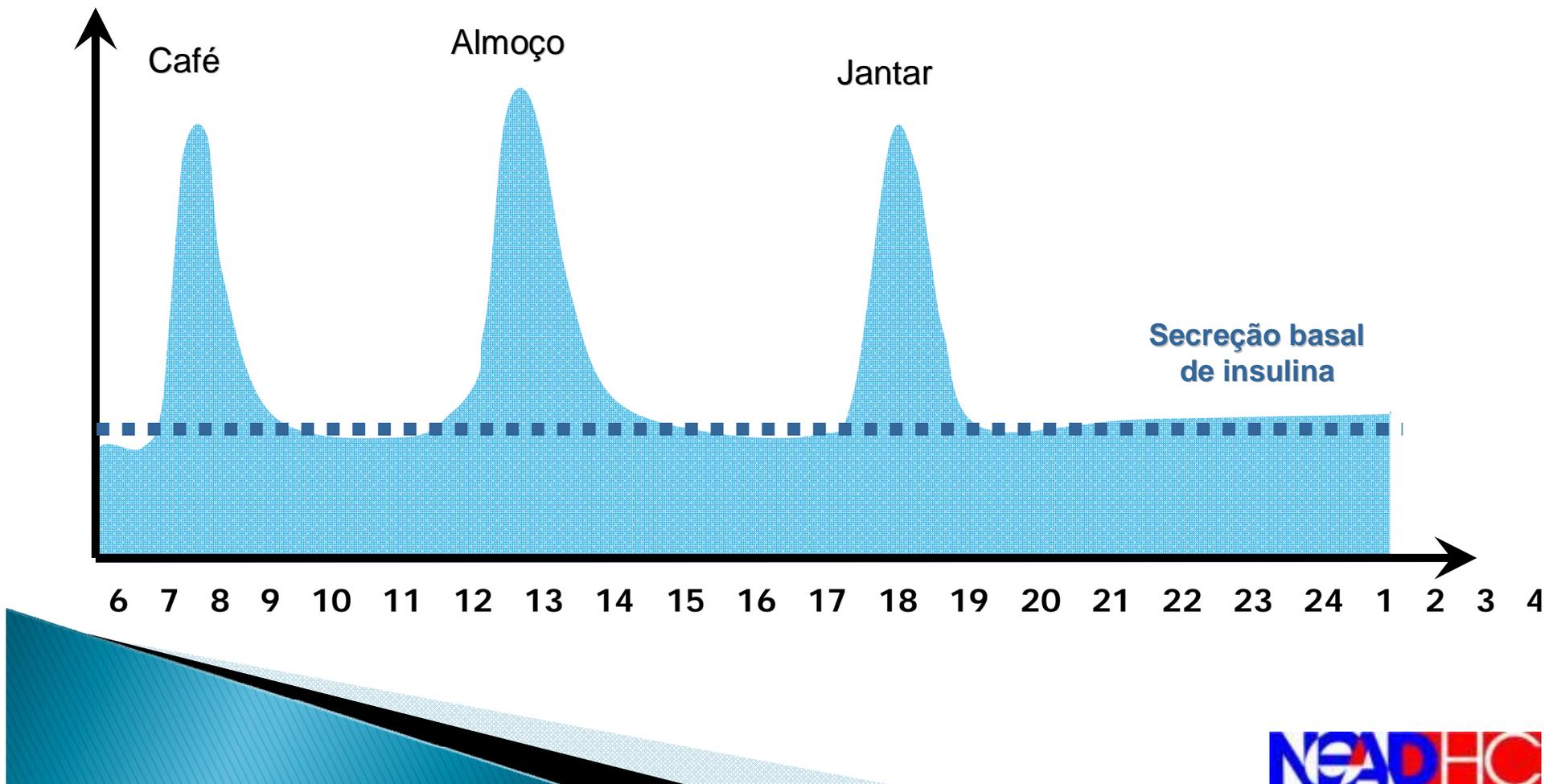
	<b>Glicemia pré-prandial</b>	<b>Glicemia pós-prandial</b>
<b>&lt; 5 anos</b>	<b>100 - 200</b>	<b>150 - 200</b>
<b>&gt; 5 anos</b>	<b>100 - 150</b>	<b>100 - 160</b>
<b>Adultos</b>	<b>70 - 120</b>	<b>90 - 140</b>
<b>Hipoglicemias assintomáticas</b>	<b>100 - 150</b>	<b>150 - 200</b>

**Hemoglobina Glicada (HbA1c) = < 7%**



# Indivíduo saudável

Secreção pancreática basal corresponde a  $\sim \frac{1}{2}$  da insulina do dia



# Insulinoterapia *BASAL* / *BOLUS*

- ▶ Pacientes recém-diagnosticados
  - 0,4 a 0,8 U/Kg/dia (dose total diária)
- ▶ Basal:
  - ~ 50% da Dose Total Diária (DTD)
- ▶ *Bolus* Prandial:
  - ~ 10 a 20% da DTD em cada refeição  
(no total ~50% da dose)



# BASAL (NPH / Glargina / Detemir)

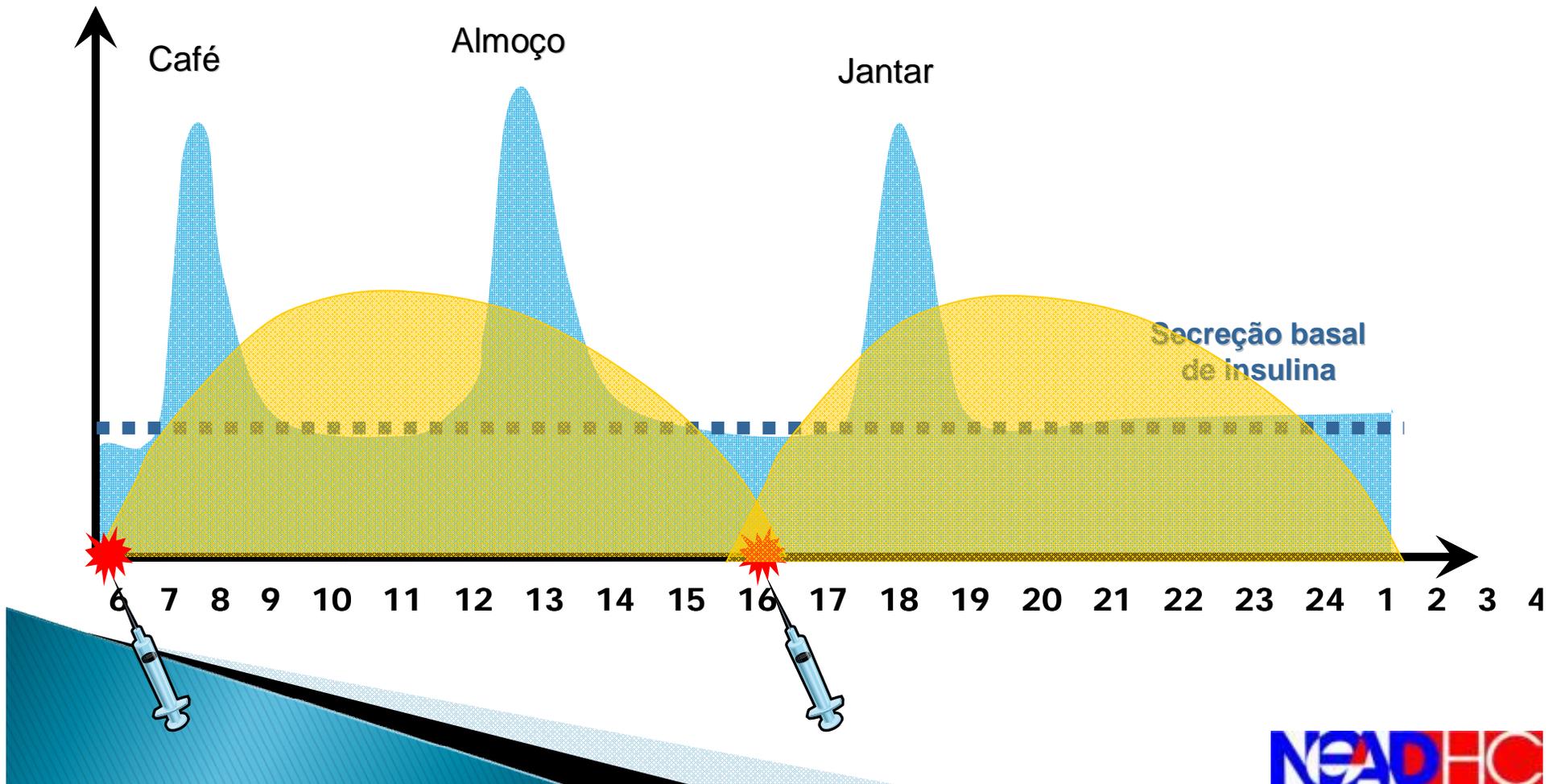
- ▶ Ajustes na terapia insulínica:
  - de acordo com a glicemia antes da refeição (pré-prandiais)
  - analisar a presença de hipoglicemias nos espaços entre as refeições principais e madrugada.

# Bolus – prandial

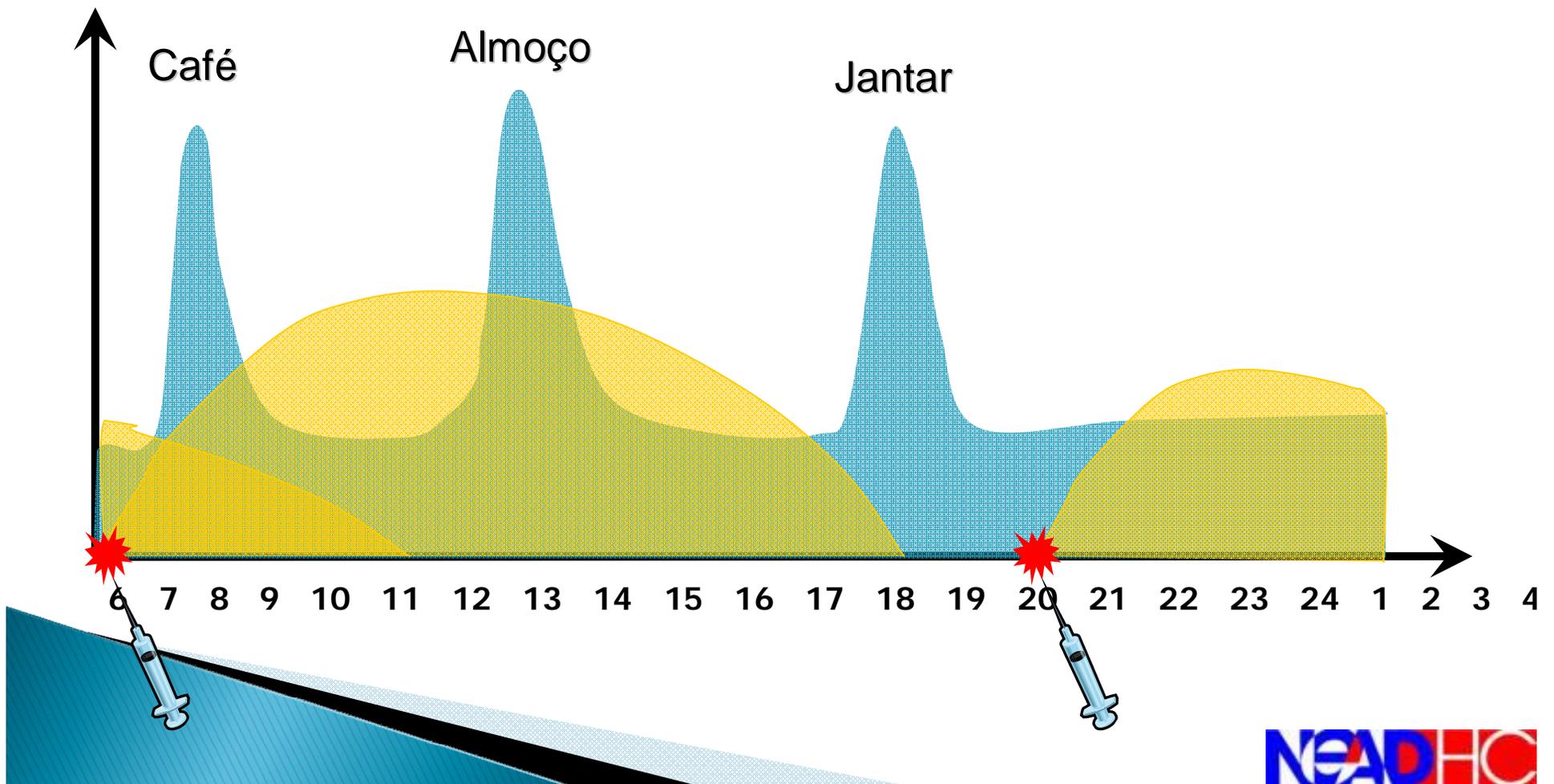
- ▶ Insulina de ação rápida ou ultra-rápida
- ▶ Momento ideal para a aplicação
  - Reg – 30 min antes da refeição
  - UR – 15 min antes ou imediatamente após
- ▶ Avaliar a dose utilizada pela glicemia pós-prandial

# # 1: duas doses de NPH (pré-café e pré-jantar)

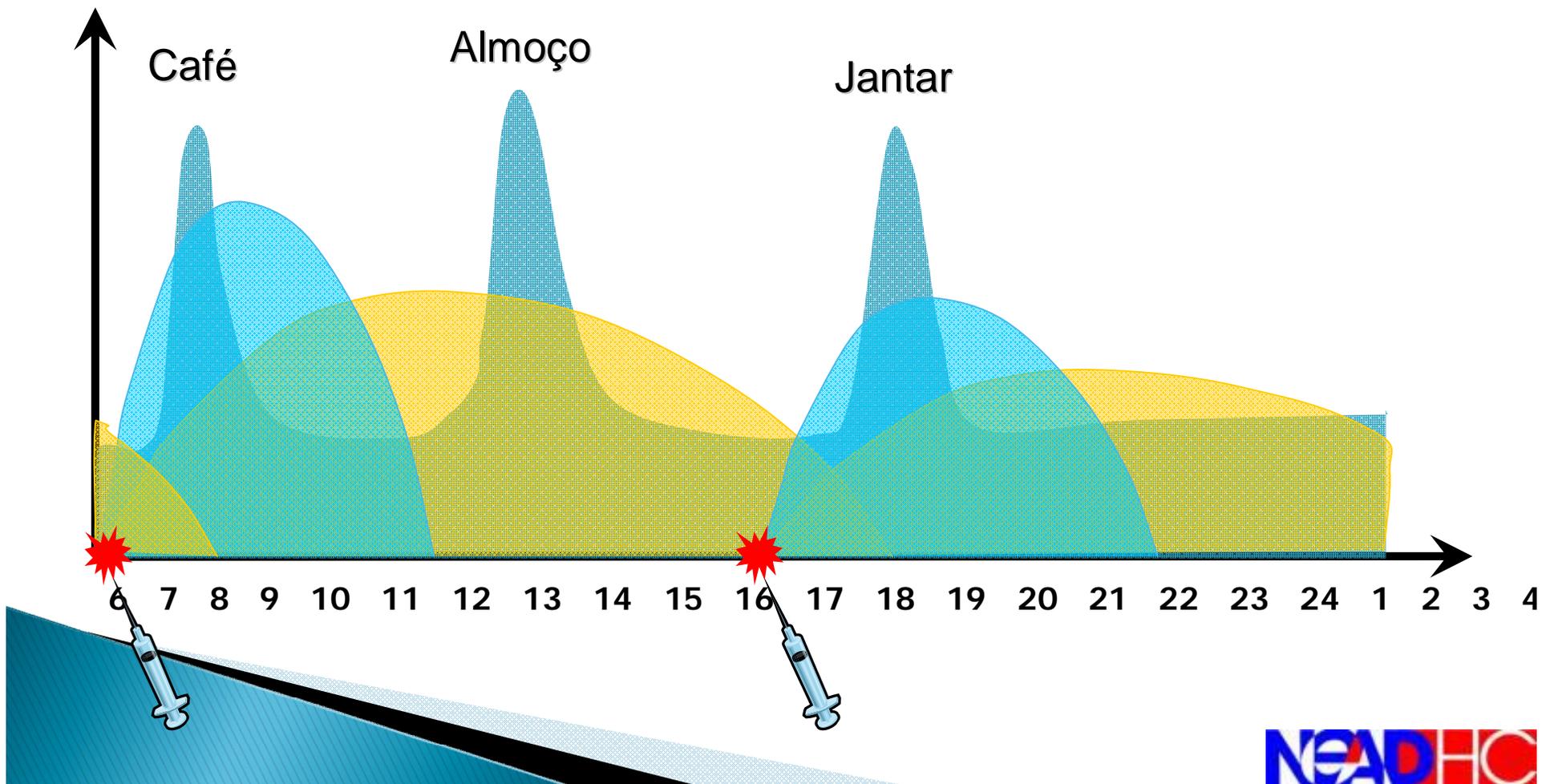
Insulina e DM1



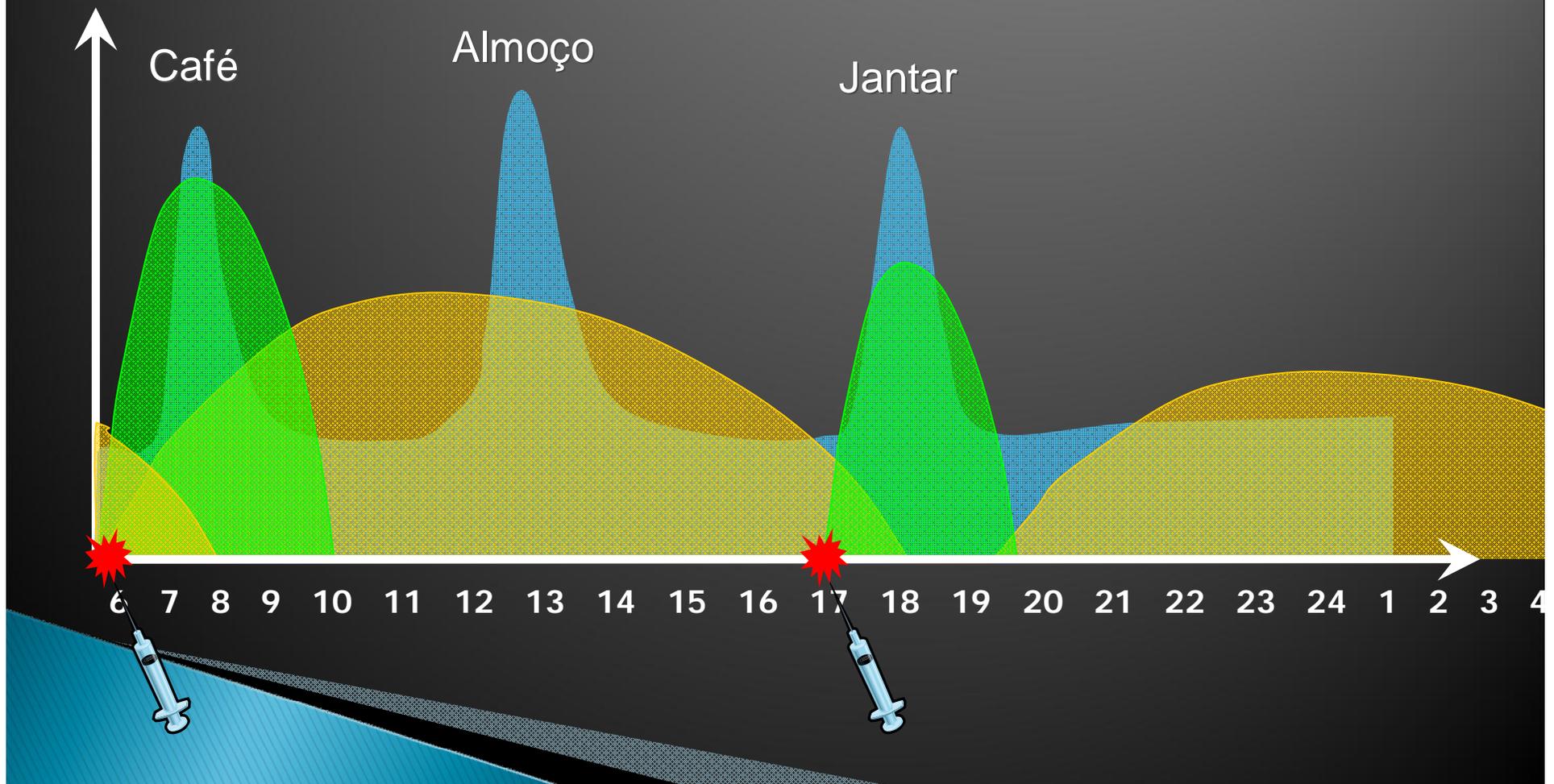
# # 2: duas doses de NPH (pré-café e ao deitar)



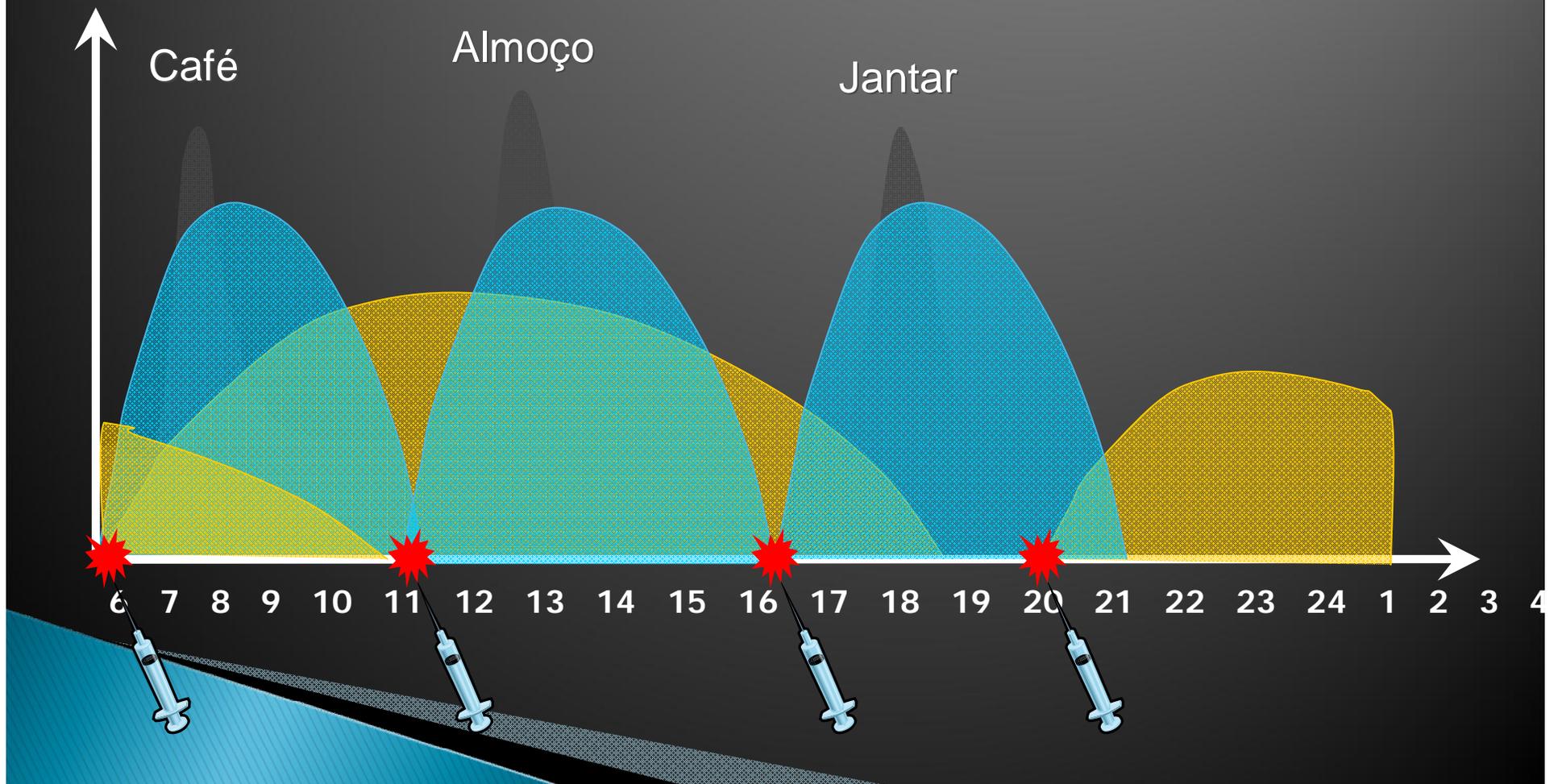
# # 3: duas doses de NPH + Regular ou pré-mistura (NPH + Regular)



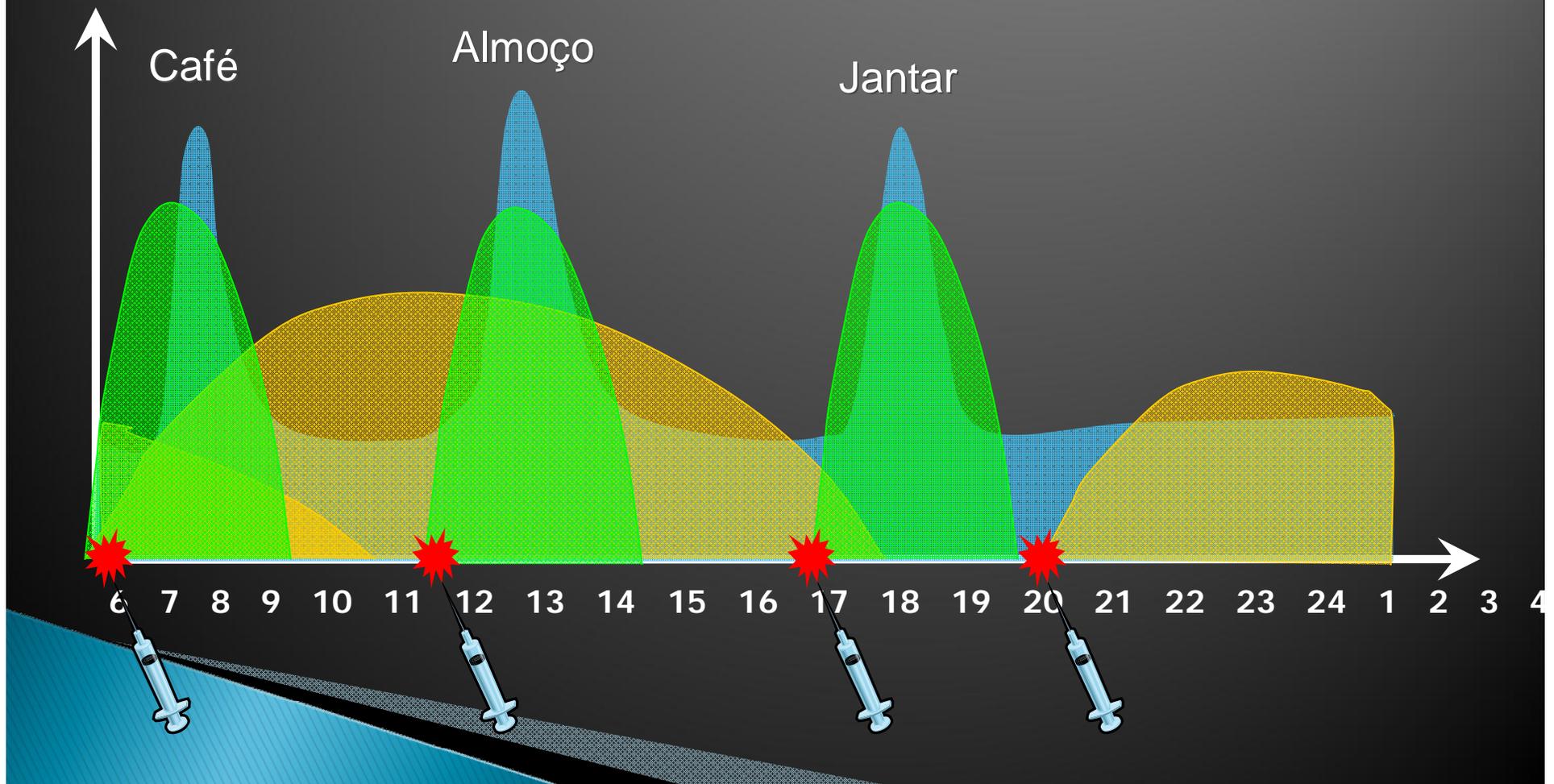
# # 4: duas doses de pré-mistura (NPH + Ultra-rápida)



# # 5: duas doses de NPH + insulina Regular pré-prandial

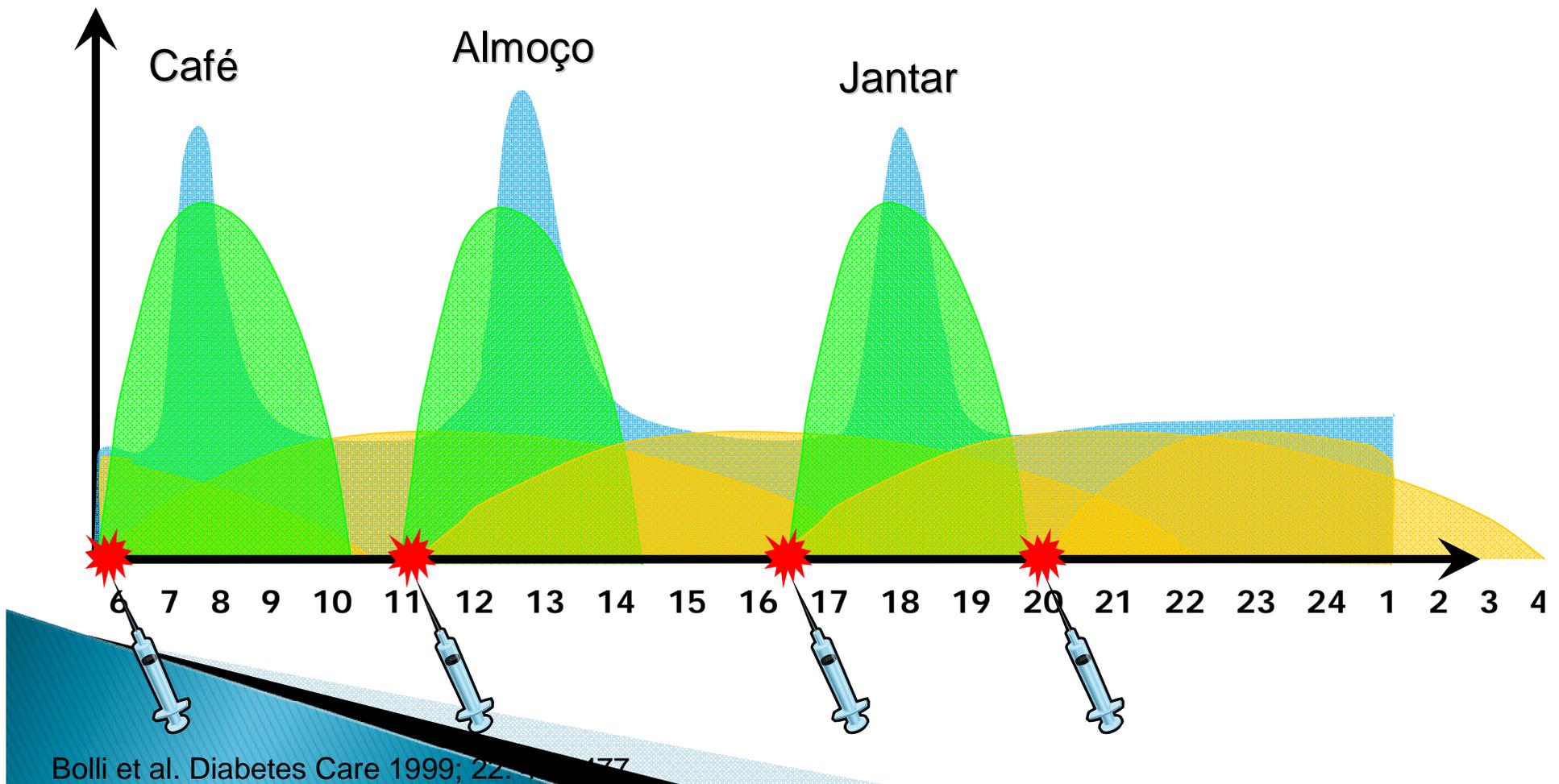


# # 6: duas doses de NPH + insulina ultra-rápida pré-prandial



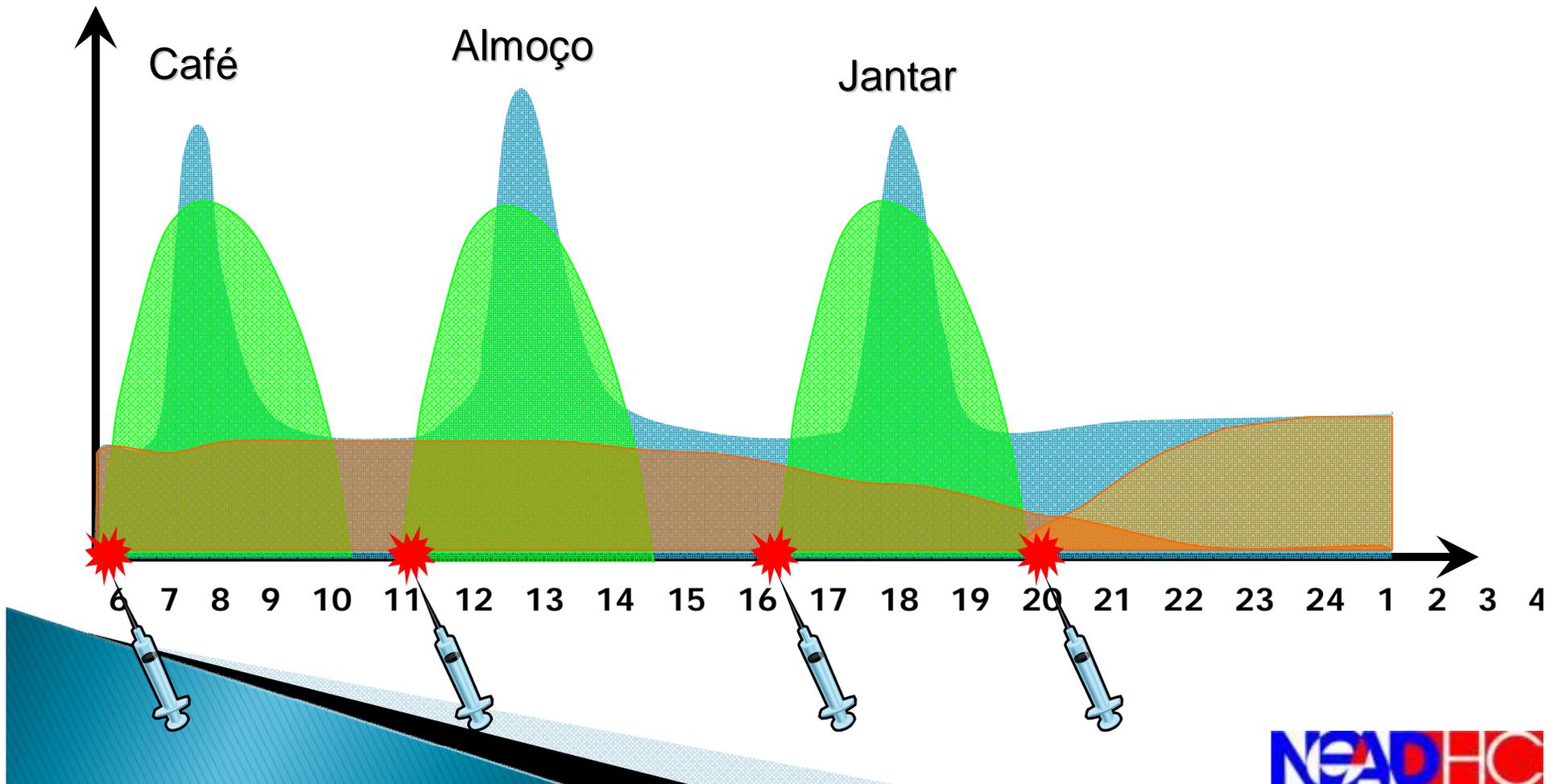
# # 7: Basal + Bolus

Múltiplas doses de NPH +  
insulina ultra-rápida pré-prandial



# # 6: Basal + Bolus

Insulina plana + insulina ultra-rápida pré-prandial



# Outras formas de insulinização

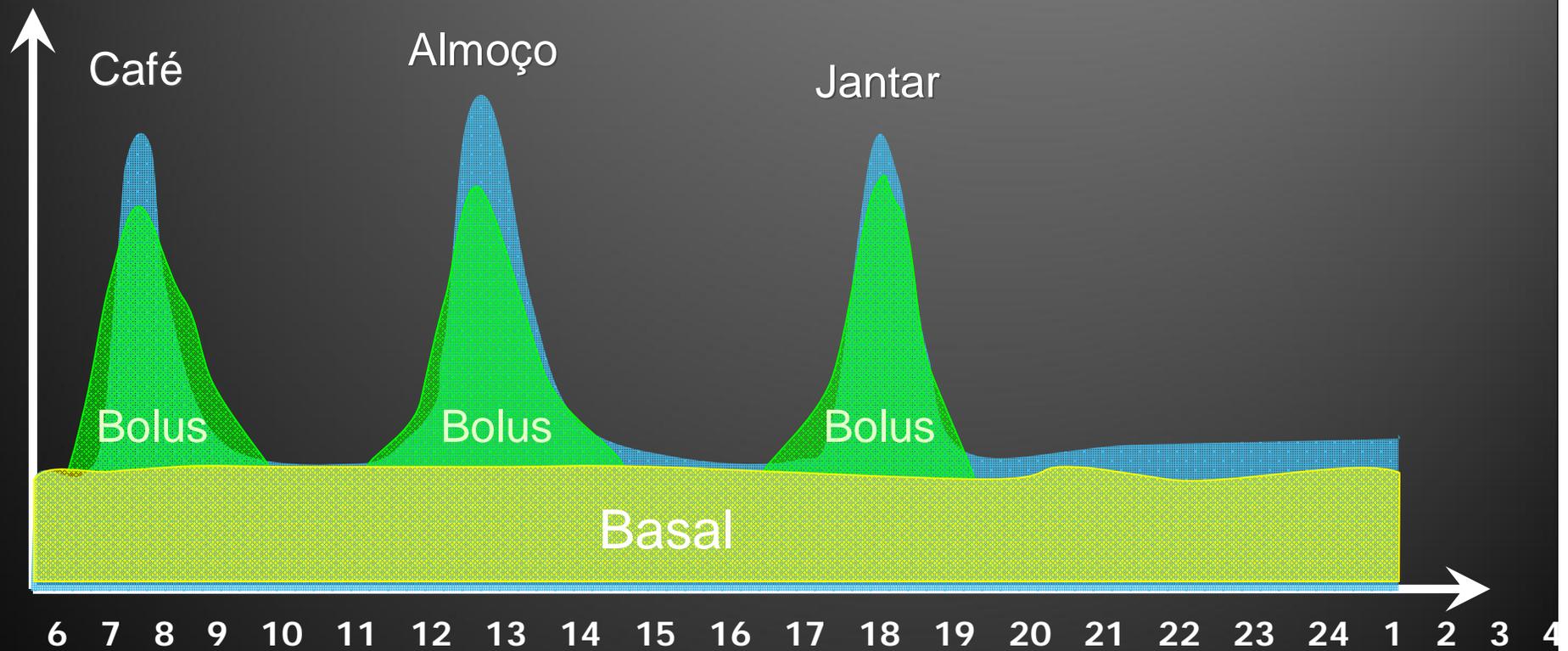
- ▶ Contagem de carboidratos
  - Doses de insulina prandiais (bolus) variáveis de acordo com quantidade de carboidratos da refeição
- ▶ Bomba de insulina
  - Infusão contínua de insulina ultrarrápida



# # 9: Basal + Bolus

Estratégias

Infusão contínua de insulina +  
dose para refeição e correção



# Caso Clínico

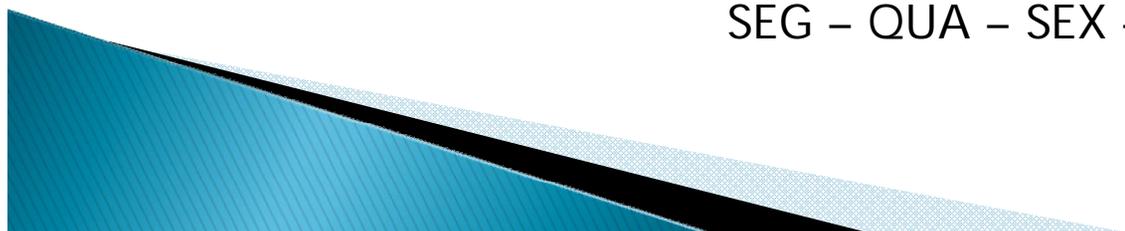
- ▶ APA, 25 anos, sexo feminino
- ▶ Tem DM-1 desde 9 anos
- ▶ Usa Insulina NPH – 12 U antes do café / 10 U no almoço e 12 U antes de dormir + Insulina Humalog (lispro) 6 U antes de cada refeição e 2 U antes dos lanches



# Auto-monitorização

Data	Café		Almoço		Jantar		Deitar	M
	pré	pós	pré	pós	pré	pós		
seg	98	136	95	150	45	66		
ter								
quarta	102	124	83	123	56	80		
quinta								
sexta	96		87	121	71	61		
sab								
dom								
seg								

Treinos de Musculação há 03 semanas, com personal  
SEG – QUA – SEX – à tarde



# Conclusões

- ▶ Prescrição do exercício pode requerer modificações no tratamento do DM
- ▶ Individualizada
- ▶ Relação da equipe multidisciplinar

