

Exercício Físico e Diabetes

Daniel Umpierre

Laboratório de Fisiopatologia do Exercício
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

www.evidenciasaude.com.br



EVIDÊNCIA SAÚDE

Hypothesis

Type 2 diabetes as a redox disease

James D Watson

Physical exercise has long been widely regarded as essential to human health.¹ Yet, we do not know how exercise-stimulated skeletal muscle cells that generate reactive oxygen species such as hydrogen peroxide (H₂O₂) delay—if not prevent—the occurrence and severity of diseases such as type 2 diabetes (as well as dementia, cardiovascular disease, and some cancers). Also unexplained is the recent finding that metformin—the most commonly used drug to treat type 2 diabetes^{2,3}—and physical exercise seem to be beneficial for several of the same diseases, including cancer, Alzheimer's disease, and cardiovascular disease.^{4,5} New evidence⁶ shows that combinations of short-term metformin treatment with single acute bouts of exercise do not, as generally expected, enhance insulin sensitivity. In fact, metformin alone can attenuate much of the oxidative effect of exercise. The reason why exercise and metformin have opposing physiological consequences (oxidative vs reducing) has been shown by studies⁷ that suggest that giving mice metformin increases synthesis of the transcription factor Nrf2, which controls the downstream synthesis of RNA molecules coding for major cellular antioxidant enzymes.

I postulate that diabetes, dementia, cardiovascular disease, and some cancers are accelerated—not largely caused—by failure of the endoplasmic reticulum to generate sufficient oxidative redox potential for disulphide bonds to be formed. Physical exercise—by generating large numbers of reactive oxygen species—creates the oxidative redox potential needed to oxidize the free sulphhydryl groups of cysteine into the disulphide bonds used to stabilise the 3D conformation of physiologically active proteins. Compelling evidence that redox potential might be the molecular cause of type 2 diabetes first came to my attention in early 2013 when I learned from a 2009 German study that consumption of physiological amounts of the antioxidants vitamins C and vitamin E abrogated the capacity of physical exercise to make insulin more effective in lowering blood sugar concentrations.⁸ This finding is supported by similar studies of other antioxidants in man.^{9,10} Further suggestive evidence for the importance of an oxidative environment for promoting the action of insulin comes from patients with rare mutations impairing the production of antioxidant selenoproteins. Despite unequivocal evidence for a primary and severe deficiency of antioxidants including oxidative damage in tissues such as skin, these patients maintain supranormal insulin sensitivity even if they are obese.¹¹ Insulin resistance and type 2 diabetes might very well arise through insufficient supplies of key reactive oxygen species that normally oxidise key molecules controlling blood sugar concentrations.

The precise mechanism linking an oxidative environment with enhanced sensitivity to insulin in key tissues targeted by diabetes is still obscure. However, multiple studies¹² over the past decade report that the membranes sacs of the endoplasmic reticulum of insulin-resistant rodents contain much higher proportions of unfolded polypeptides and many fewer S-S bonds than does normal endoplasmic reticulum. Unlike almost all other cellular locations that have reducing redox potentials, normal endoplasmic reticulum has the oxidative redox potential necessary to form disulphide bonds. Only a third of all proteins are stabilised by disulphide bonds, with most using van der Waals' interactions and hydrogen bonds to generate their 3D shapes. Why only membrane-bound or secretory proteins require stabilisation by S-S bonds remains unclear. However, no uncertainty exists about the potential disease-causing consequences of lowering—if not stopping—S-S bond formation. Here enzymes of the endoplasmic reticulum form the S-S bonds of secretory and membrane proteins in beginning to be understood.^{13,14} Two structurally different oxidoreductive thiol enzymes have essential roles. Protein disulphide isomerase can directly insert the disulphide bond into target polypeptides. By so doing, they become reduced and unable to catalyse further S-S insertion until reoxidised by Ero1—a protein of a different disulphide oxidase protein family that contains flavin adenine dinucleotide. By oxidising protein disulphide isomerase, Ero1 becomes reduced and only resumes activity when it is reoxidised by passing electrons to molecular oxygen (O₂) which generates H₂O₂.

After these two thiol-oxidase inducements were identified, researchers began to investigate whether the insertion of S-S bonds into nascent proteins hinders protein folding in patients with type 2 diabetes. The first such attempt was made in 2005 by Hungarian biochemists led by Galzer Márk.¹⁵ They found that the polypeptide chains of protein disulphide isomerase in rat models of type 2 diabetes had relatively more reduced SH groups than did non-diabetic animals. By contrast, the polypeptides of Ero1 of diabetic rats had more oxidised S-S bonds than did non-diabetic rats. These results are compatible with diabetic cells having higher reductive redox potentials. Hopefully, these findings will stimulate a more thorough examination of S-S bond creation in human patients with type 2 diabetes.

Metformin actually seems to interfere with the beneficial effects of exercise in patients with diabetes.¹⁶ This apparent paradox requires an explanation. Metformin has long been known to activate AMP-activated protein kinase (AMPK), the main cellular mediator of metabolic stress, but it does so indirectly.¹⁷

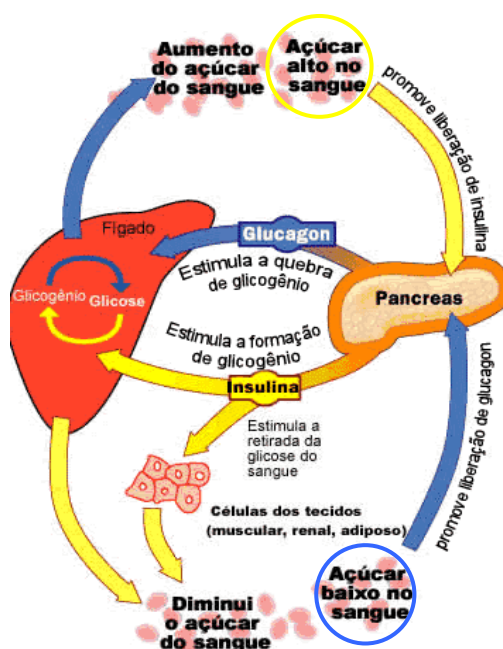
James D Watson (1915-2014)
Card Spiking Machine Laboratory,
Card Spiking Machine, 1915-2014,
© 2014 Watson & Partners (LFE)
Correspondence to:
James D Watson, Card Spiking
Machine Laboratory, 1000
Road, Card Spiking Machine,
1915-2014, USA
jwatson@card-spiking.com

www.thelancet.com Vol 383 March 1, 2014 841



"I postulate that diabetes, dementias, cardiovascular disease, and some cancers are accelerated – if not largely caused – by failure of the endoplasmic reticulum to generate sufficient oxidative redox potential for disulphide bonds to be formed."

Watson J. Lancet, 2014.



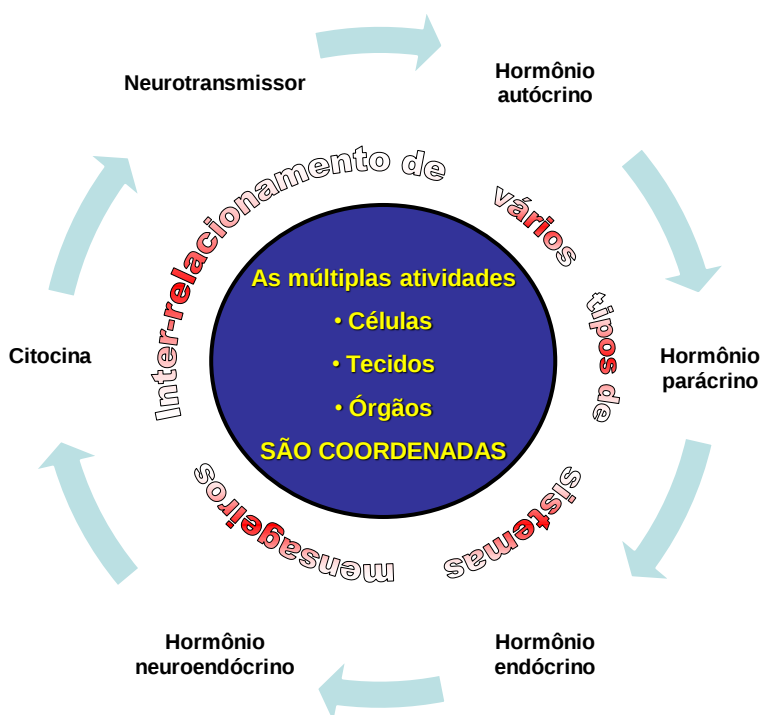
Sistema Endócrino

Sistema endócrino é formado pelo conjunto de glândulas que apresentam como atividade característica a produção de secreções denominadas hormônios.



Conceito de Hormônio

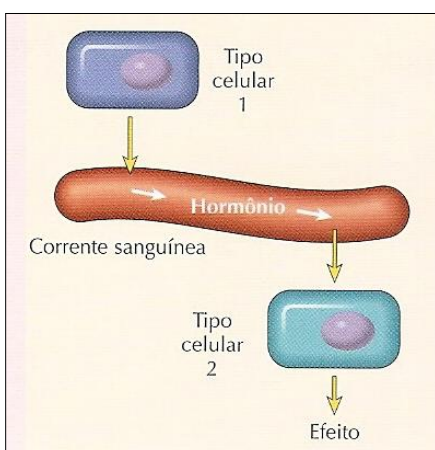
- Substância química sintetizadas por glândulas específicas;
- Função de exercer uma ação reguladora (indutora ou inibidora);
- Trabalham de forma lenta e agem por muito tempo regulando:
 - Desenvolvimento, reprodução e funções dos tecidos
 - Processos metabólicos do organismo.



Hormônios e seus modos de comunicação



Hormônios Endócrinos



Liberados por células ou glândulas

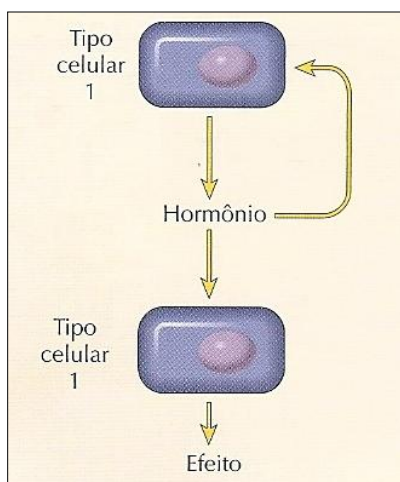


Corrente sanguínea



Afeta a função de células- alvo em outro lugar do corpo

Hormônios Autócrinos



Secretados para o líquido extracelular

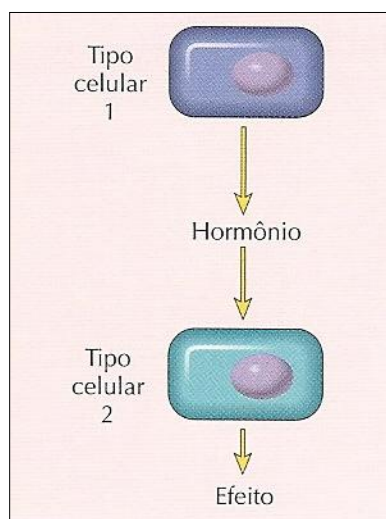


Ligam-se aos receptores de superfície da célula que a produziu



Afeta a função da mesma célula

Hormônios Parácrinos



Secretados para o líquido extracelular

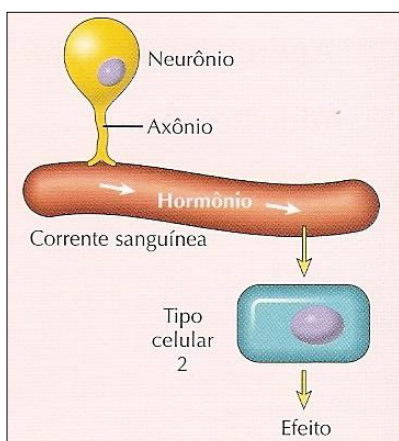


Afeta a função de células vizinhas



Ligam-se aos receptores de células-alvo vizinhas de tipo diferente

Hormônios Neuroendócrinos



Liberados por
terminais de axônios;

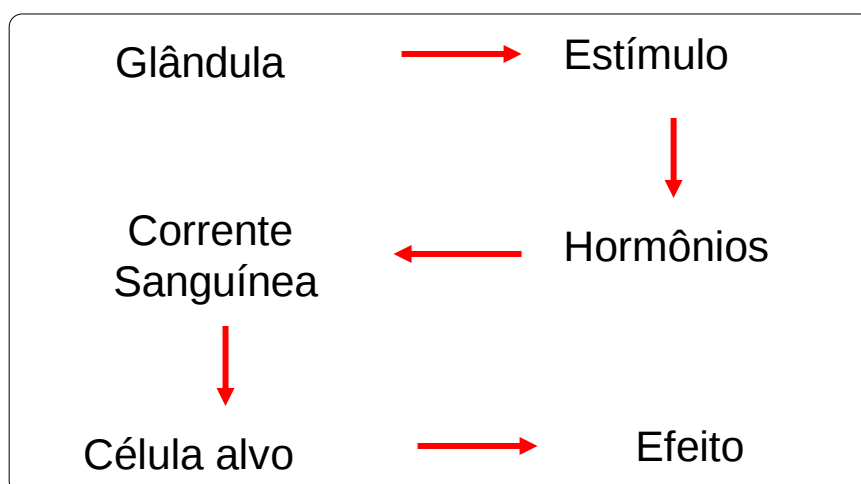


Corrente sanguínea



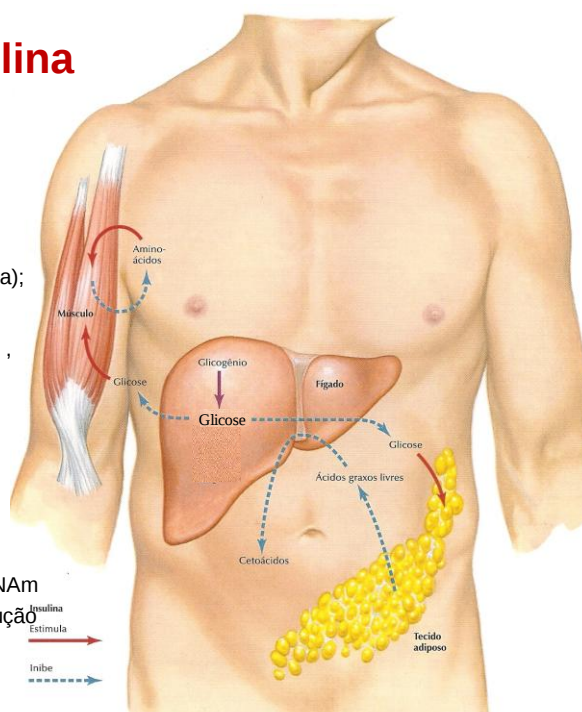
Afeta a função de células-
alvo em outro lugar do corpo

Eixo do Sistema Endócrino



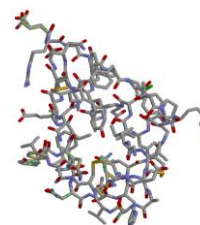
Funções da Insulina

- Armazena glicose nos músculos, fígado e tecido adiposo;
- Inibe a lipólise (poupador de gordura);
- Em níveis elevados de carboidrato, estimula a conversão em gordura pelo fígado.
- Estimula o transporte de aminoácidos para as células;
- Aumenta a quantidade de RNAm assim como, seu processo de tradução (forma novas proteínas).

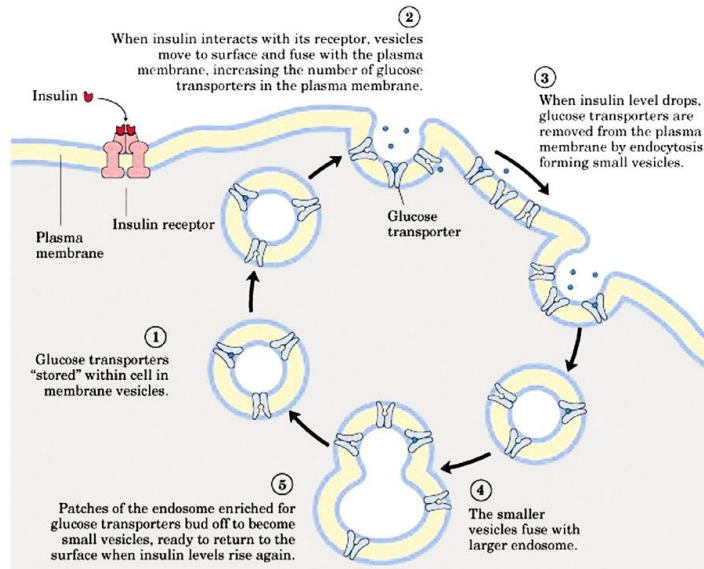


Insulina Endógena e Exógena

- Insulina produzida naturalmente
 - Produzida por células β do pâncreas
 - Meia-vida de ~ 5 minutos
- Insulina sintética
 - Variedade de métodos (bomba, injeção, etc.)
 - Diferentes durações: de curtíssima (0,5 a 2 horas) a longa ações (até 18 horas de duração)
 - Usualmente é necessário combinar diferentes tipos



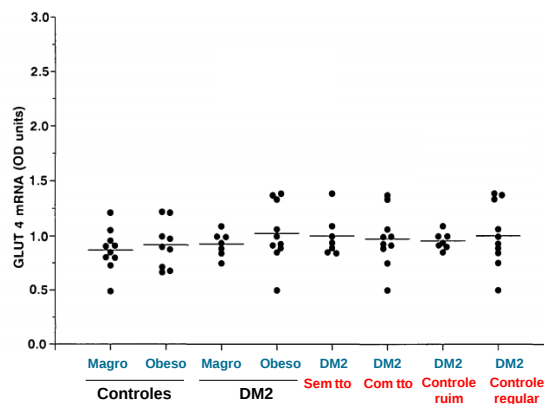
Ativação de GLUT4 via Insulina



Rapid Publications

Evidence Against Altered Expression of GLUT1 or GLUT4 in Skeletal Muscle of Patients With Obesity or NIDDM

OLUF PEDERSEN, JENS F. BAK, PER H. ANDERSEN, STEN LUND, DAVID E. MOLLER, JEFFREY S. FLIER, AND BARBARA B. KAHN

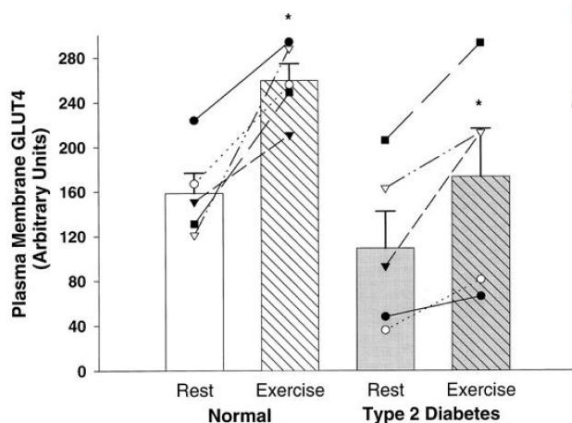


Diabéticos não apresentam menor expressão gênica e menor conteúdo de transportadores de glicose no músculo esquelético.

Pedersen et al. Diabetes 1990;39:865-70

*Rapid Publication***Acute Exercise Induces GLUT4 Translocation in Skeletal Muscle of Normal Human Subjects and Subjects With Type 2 Diabetes**

John W. Kennedy, Michael F. Hirshman, Ernest V. Gervino, Jeffrey V. Ocel, R. Armour Forse, Stephen J. Hoenig, Doron Aronson, Laurie J. Goodyear, and Edward S. Horton



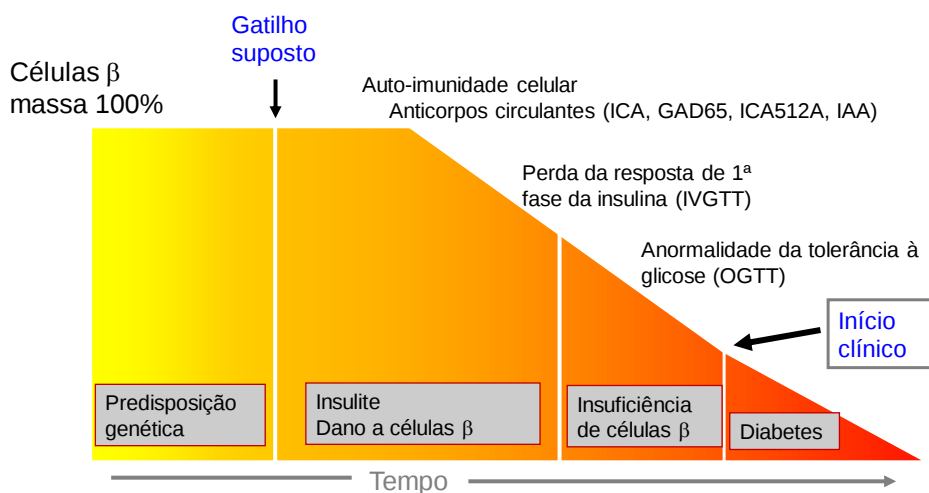
60-70% do VO2max

45-60 minutos

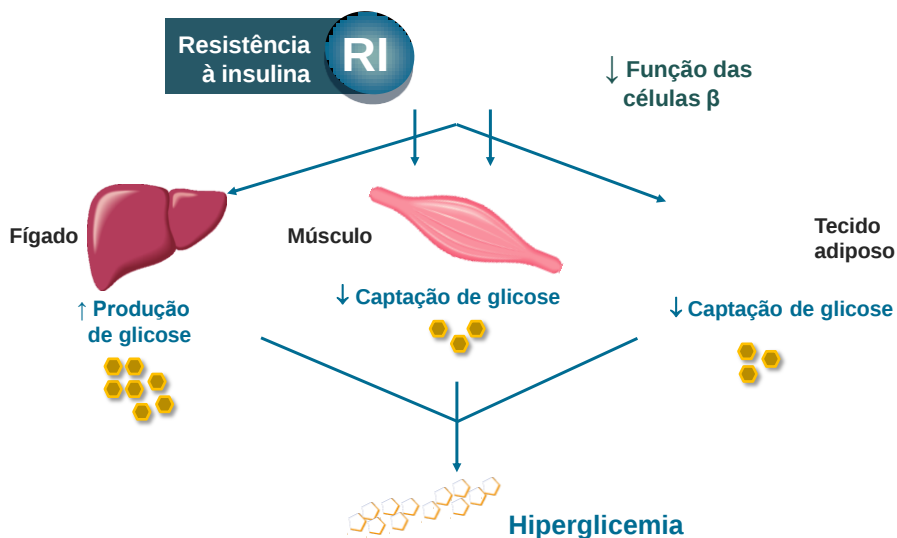
"...Our data are consistent with previous work that has demonstrated that **total muscle GLUT4** is not different between normal subjects and individuals with type 2 diabetes (26-28)."

Kennedy et al. Diabetes 1999; 48:1192-97

História Natural do "Pré" Diabetes Tipo 1

Eisenbarth GS. *N Engl J Med.* 1986;314:1360-1368

Fisiopatologia do Diabetes Tipo 2 (DM2)



Stumvoll et al. Lancet 2005;365:1333-46

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

- 1% a 14% de todas as gestações;
- Qualquer intolerância a glicose com início ou diagnóstico na gestação;
- Associasse tanto com a resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta (similar ao DM2);



- Na maioria das vezes há reversão após a gravidez;
- 10% a 63% de risco para desenvolver DM2 de 5 a 16 anos após o parto.

Diretrizes SBD: classificação etiológica do DM. SBD 2009.

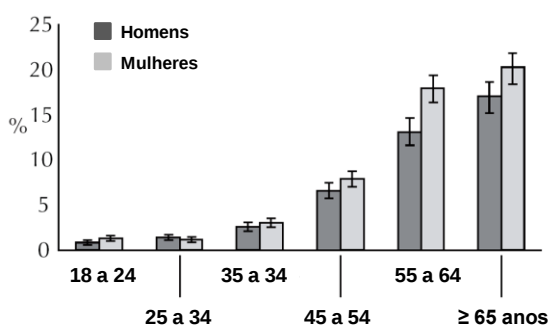
Outros tipos específicos de DM

- Defeitos genéticos na função das células beta;
- Defeitos genéticos na ação da insulina;
- Doenças do pâncreas exócrino (tais como fibrose cística);
- Induzido por drogas ou química (tal como no tratamento de HIV / AIDS ou após transplante de órgãos).

American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. ADA 2011.

Epidemiologia do Diabetes

Prevalência de diabetes no Brasil



↑ Morbi-mortalidade

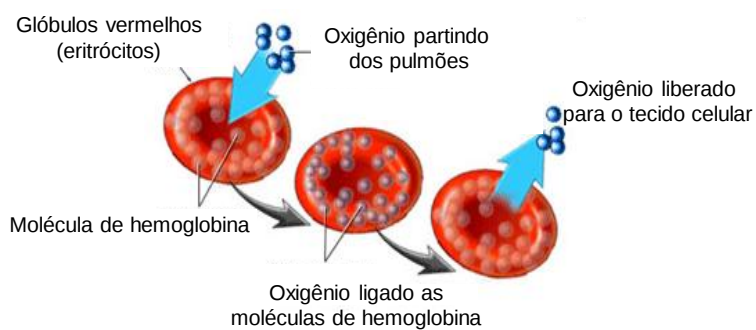
↑ Custo econômico

↑ Prevalência

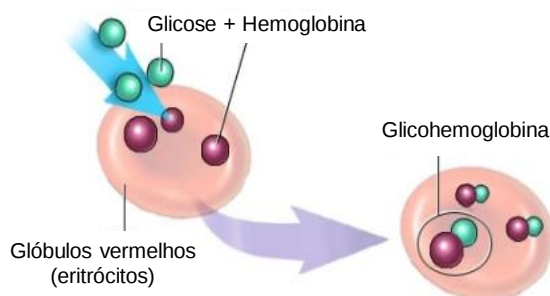
Schmidt et al. Rev Saúde Pública 2009;43(Suppl2):74-82

Schmidt et al. Lancet 2011;377:1949-61

Hemoglobina (HbA)



Hemoglobina glicada (HbA1c ou A1c)

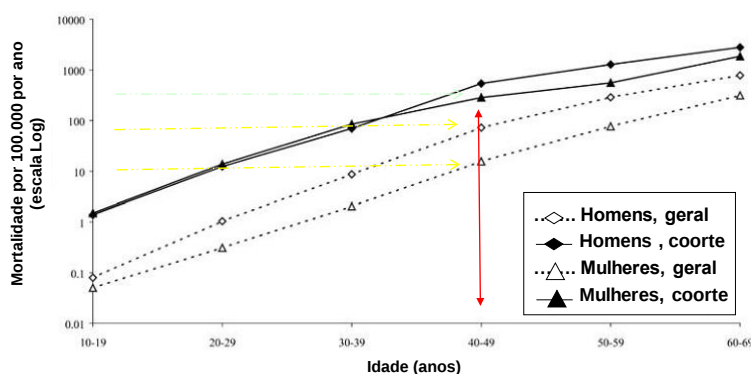


Variáveis Diagnósticas de Diabetes

Variável	Critério
A1C	≥ 6.5%
Glicose plasmática	≥ 126 mg/dL
OGTT	≥ 200 mg/dL
Glicose plasm. casual	≥ 200 mg/dL

Doença cardiovascular (DCV)

Maior mortalidade por doença arterial isquêmica em indivíduos com DM1 (1972 a 1993; n=23.751)

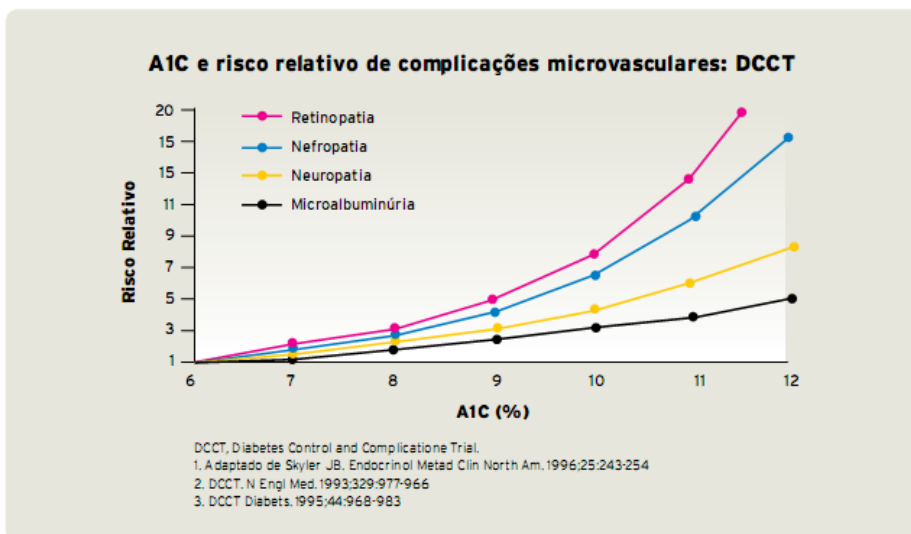


DM1: Homens vs Mulheres com idade < 40 anos (NS) / Idade ≥ 40 anos para Homens (p=0,00

DM1 Homens e Mulheres vs POPULAÇÃO EM GERAL Homens e Mulheres (p=0,001)

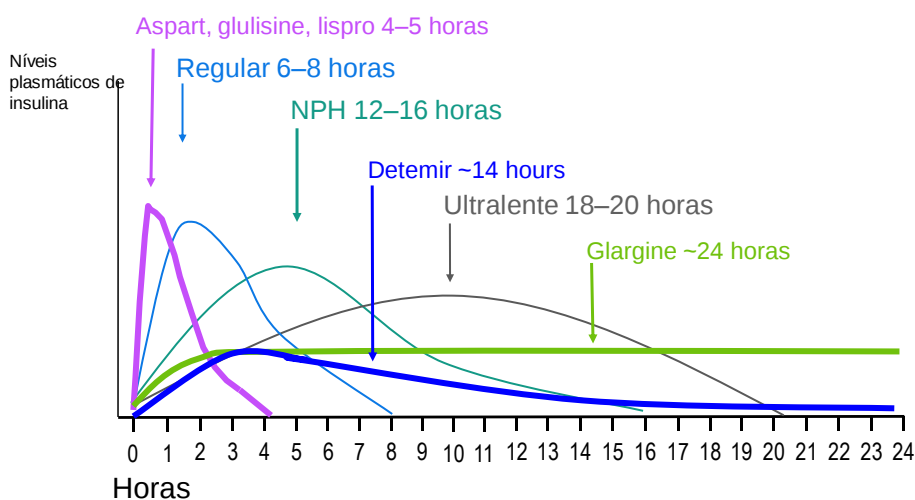
Laing SP et al. Diabetologia 2003; 46:760–765.

A1C e risco de complicações microvasculares



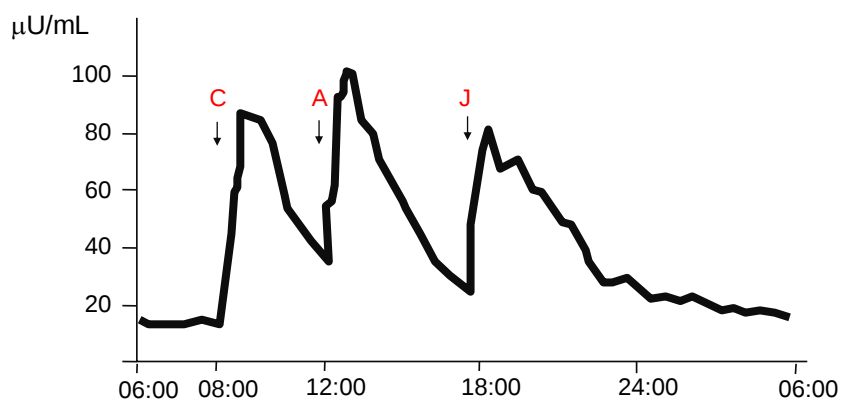
Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25:243-54

Perfil de Ação das Insulinas



Burge MR, Schade DS. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:575-598; Barlocco D. *Curr Opin Invest Drugs*. 2003;4:1240-1244; Danne T et al. *Diabetes Care*. 2003;26:3087-3092

Perfil Normal da Insulina Plasmática Obesos Não-Diabéticos

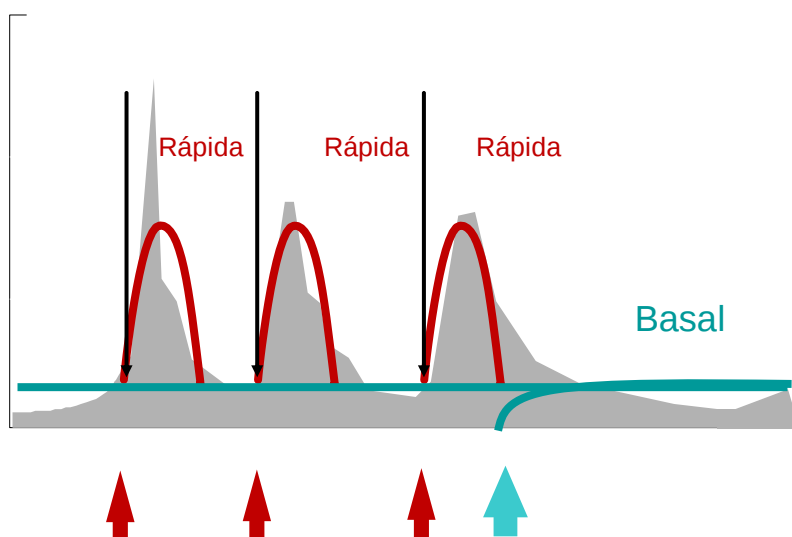


Hora do dia

C=café da manhã; A=almoço; J=janta

Polonsky KS et al. *N Engl J Med.* 1988;318:1231-1239

Programa de Tratamento com Análogos de Ação Rápida e Basais



Regime de Injeções “Fisiológicas” Múltiplas

- **Insulina Basal**
 - Controle da glicose entre as refeições e durante a noite
 - Níveis quase constantes
 - Preenche usualmente ~50% da necessidade diária
- **Bolus de insulina (hora da refeição)**
 - Limita a hiperglicemia após as refeições
 - Aumento imediato, e pico de ação após 1 hora da aplicação
 - Após cada refeição, 10% a 20% da insulina total por dia
- **Para suplementação ideal de insulina**, cada componente deveria vir a partir de insulinas diferentes com perfis específicos ou via bomba de insulina (com somente um tipo)

Tratamento DM1

- Dieta normocalórica:
 - carboidratos 50 a 60 % VCT
 - baixo teor gorduras
 - proteínas 12 a 20 % VCT
- Exercício físico
- Insulina



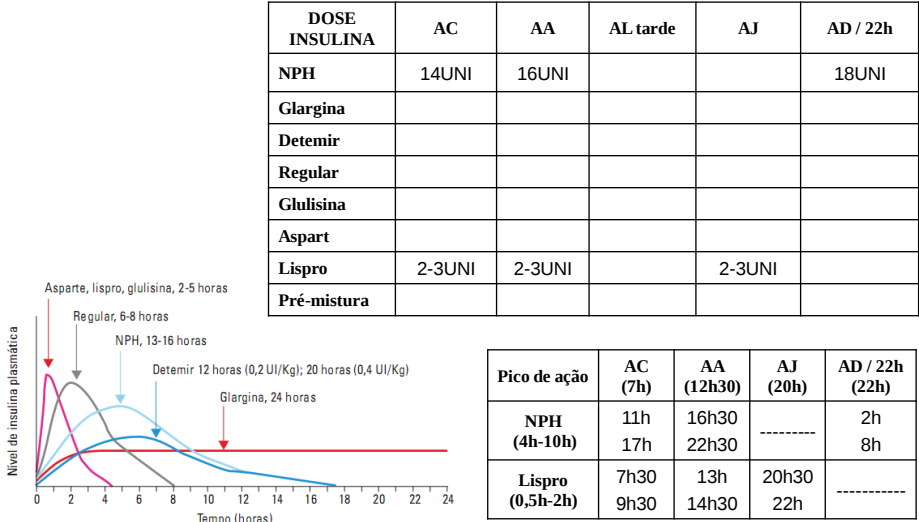
American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. ADA 2011.

INSULINA	INÍCIO DA AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
glargina (lantus®)	2-4 hs	LONGA DURAÇÃO Não apresenta	20-24 hs
detemir (Levenir®)	1-3 hs	6-8 hs	18-22 hs
AÇÃO INTERMEDIÁRIA			
NPH	2-4 hs	4-10 hs	10-18hs
AÇÃO RÁPIDA			
regular	0,5-1 h	2-3 hs	5-8 hs
AÇÃO ULTRARRÁPIDA			
aspart (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
lispro (humalog®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
PRÉ-MISTURADAS			
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPH/50% regular	0,5-1 h	3-12 hs (duplo)	10-16 hs
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
70% NPA/30% asparte	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs

NPH= protamina neutra hagedorm; NPL= protamina neutra lispro; NPA= protamina neutra asparte

Hahr, A.J. e Molitch, M.E. Optimizing Insulin Therapy in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Dosing and Timing in the Outpatient Setting. Disease-a-Month 56:148-162, 2010.

Exemplo de terapia intensiva (paciente x)



AC=antes do café; AA=antes do almoço; AL tarde=antes do lanche da tarde; AJ=antes da janta; AD / 22h=antes de deitar ou as 22h; UNI=unidade internacional

Bomba de infusão



caneta



frascos

seringa



30, 50 UNI (cada linha 1UNI), 100 UNI (cada linha 2UNI)



Insulina inalada ?

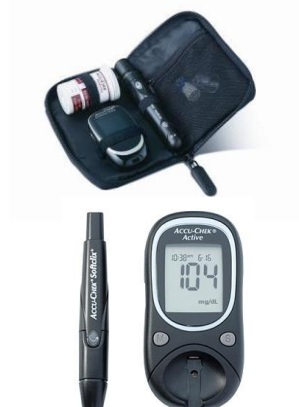
Precauções

- Dieta prévia
- Exercício após refeição
- Redução de dose de insulina pré-exercício
- Manter oferta de glicose, se necessário (balas, bebidas carboidratadas, biscoitos)
- Vestimenta e tênis adequados
- Jogos com baixo impacto

APLICAÇÃO PRÁTICA

Monitorização da glicemia

- Padronização de horário;
- Equipamento validado;
- Fitas no prazo de validade;
- Registro e acompanhamento de valores;
- Registro de informações associadas.



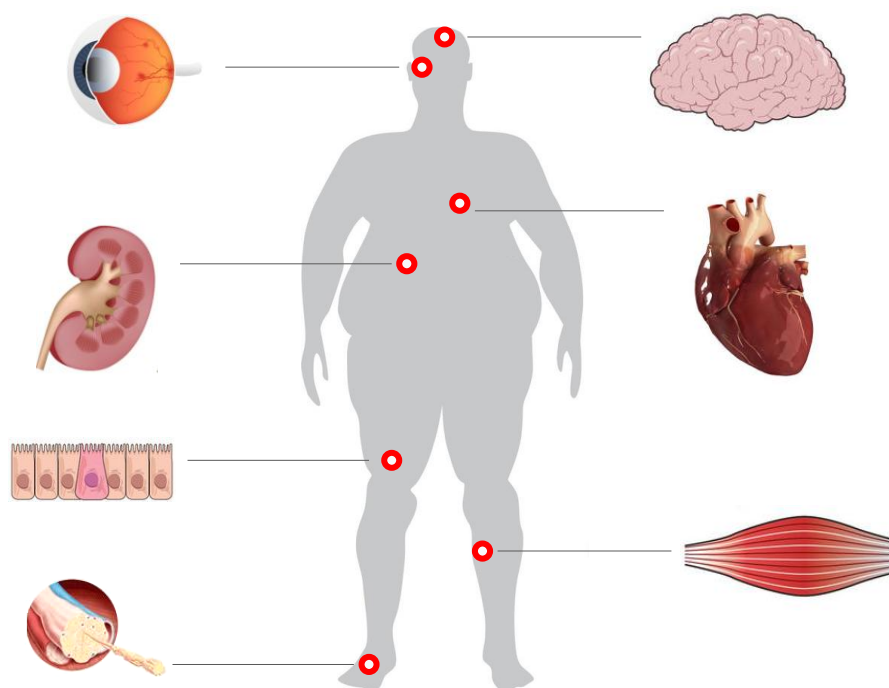
http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto_correlato/consulta_correlato.asp



Consulta de Produto:

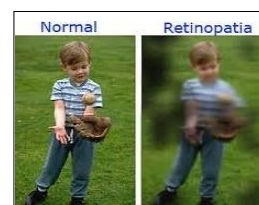
Para realizar a consulta, informe o Nome do Produto, Nome da Empresa, Número do Registro e/ou o Número do CNPJ

Critérios para Consulta	
Área:	PRODUTOS PARA SAÚDE
Nº do Processo:	
Nome do Produto:	GLICOSE
Número do Registro:	
Número do CNPJ:	...
CONSULTAR >> CANCELAR	



Retinopatia Diabética

- Sendo encontrada geralmente em pessoas com mais de 20 anos de doença;
- Causa mais importante de cegueira em pessoas com DM;
- Detectada no exame de fundo de olho (diagnóstico clínico);
- Microaneurismas na retina (primeiros sinais);
- Não ploriferativa
- Ploriferativa (crescimento de novos vasos / hemorragia / cegueira);



Donald SF. Diabetes Care 2004;10:2540-53.

APLICAÇÃO PRÁTICA

Retinopatia diabética proliferativa:

- Risco de hemorragia vítrea ou descolamento da retina.
- Não realizar exercício aeróbico vigoroso ou exercício resistido;

Neuropatia periférica grave:

- Diminuição da sensação de dor nas extremidades;
- Aumento do risco de ruptura da pele e infecção;
- “Recomenda-se” exercícios com menor sustentação de peso (bicicleta, nadar, membros superiores).

APLICAÇÃO PRÁTICA

Neuropatia autonômica:

- Risco de lesão induzida pelo exercício ou evento adverso;
- - diminuição da resposta cardíaca ao exercício
 - hipotensão postural
 - termorregulação deficiente
 - visão noturna prejudicada
 - metabolismo dos carboidratos prejudicado (hipoglicemia)
- Avaliação do cardiologista para prática de exercício

Microalbuminúria ou nefropatia

- Nenhuma evidência da contribuição do exercício vigoroso para a progressão da doença;
- Nenhuma restrição para exercícios vigorosos.

APLICAÇÃO PRÁTICA

Anamnese: tópicos relevantes

- Os padrões alimentares e de exercício (horário / supervisionado / histórico);
- História de educação no diabetes (frequência: consultas, glicemia);
- Tratamento medicamentoso atual (tipo, dose, horário);
- Episódios de hipoglicemia (frequência e causa);
- Complicações (cardiovasculares, retinopatia, nefropatia, neuropatias);
- Histórico de lesões nos pés (áreas de atrito e/ou dor, calçado usual);
- Resposta à terapia (registros de A1C);
- Perfil lipídico (triglicerídeos, LDLc, HDLc e colesterol total).

APLICAÇÃO PRÁTICA

Insulinoterapia

O Sr. (a) segue as recomendações alimentares indicada pelo nutricionista? [1] Sim [2] Não [3] Às vezes

Local de aplicação insulina ANTES DO CAFÉ (AC): [1] braço [2] coxa/nádega [3] abdome
 Local de aplicação insulina ANTES DO ALMOÇO (AA): [1] braço [2] coxa/nádega [3] abdome
 Local de aplicação insulina ANTES DO LANCHE (AL): [1] braço [2] coxa/nádega [3] abdome
 Local de aplicação insulina ANTES DO JANTAR (AJ): [1] braço [2] coxa/nádega [3] abdome
 Local de aplicação insulina AO DEITAR / 22h (AD): [1] braço [2] coxa/ nádega [3] abdome

DOSE	AC	AA	AL tarde	AJ	AD / 22h
NPH					
Glargina					
Detemir					
Regular					
Glulisina					
Aspart					
Lispro					
Pré-mistura					

Quantas vezes ao dia o senhor(a) verifica sua glicemia? ____ Vezes

Doenças cardiovasculares

APLICAÇÃO PRÁTICA

Fumante: [1] Sim [2] Não Tempo: _____ (meses) Quantidade (dia): _____

Alguma vez seu médico disse que você possui algum problema de coração e recomendou que você só praticasse atividade física sob prescrição médica?

[1] Sim [2] Não [3] Não sei

O senhor(a) sente dor no peito quando realiza uma atividade física?

[1] Sim [2] Não [3] Não sei

No último mês, o senhor(a) teve dor no peito quando não estava realizando uma atividade física?

[1] Sim [2] Não [3] Não sei

Seu médico já disse que o senhor(a) possui a pressão arterial elevada e/ou indicou o uso de alguma medicação para controlar a sua pressão arterial?

[1] Sim [2] Não [3] Não sei

APLICAÇÃO PRÁTICA

Retinopatia diabética proliferativa

O senhor(a) apresenta frequentemente visão embaçada? [1] Sim [2] Não [3] Não sei

O senhor(a) apresenta frequentemente cegueira noturna? [1] Sim [2] Não [3] Não sei

O senhor(a) apresenta frequentemente visão dupla? [1] Sim [2] Não [3] Não sei

O senhor(a) apresenta frequentemente perda da visão periférica? [1] Sim [2] Não [3] Não sei

O senhor(a) apresenta frequentemente sensação de pressão nos olhos? [1] Sim [2] Não [3] Não sei

Seu médico já proibiu o senhor(a) de fazer esforço físico mais forte por poder prejudicar sua visão?

[1] Sim [2] Não [3] Não sei

Nefropatia diabética estabelecida

Seu médico alguma vez comentou com o senhor(a) se o Sr(a) tem algum problema no rim ou tem excesso de proteínas na urina?

[1] Sim [2] Não [3] Não sei

Doença arterial periférica

APLICAÇÃO PRÁTICA

O senhor(a) sente dor ou desconforto na(s) perna(s) quando caminha?

[1] Sim [2] Não [3] Não sei

Se sim na anterior, quando o senhor(a) para de caminhar a dor continua?

[1] Sim [2] Não [3] Não sei

Se sim na anterior, quando essa dor aparece quando o senhor(a) esta parado em pé ou sentado?

[1] Sim [2] Não [3] Não sei

MEDICAÇÕES EM USO (FORA A INSULINA)

Medicamento: _____ Dose: _____

Medicamento: _____ Dose: _____

Exercício em estado hiperglicêmico

Glicemia $\geq 250\text{mg/dL}$
(cetônúria negativa)

Glicemia $> 300\text{mg/dl}$

Exercício (leve / moderado)

Exercício independente da glicemia

SINTOMAS

Sede / Poliúria (excesso de urina) / Fome excessiva / Cansaço / Pele seca /
Dor de cabeça, podendo evoluir para náuseas e vômitos / Sonolência / Hálito
cetônico (adocicado).

American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. ADA 2011.

Exercício em risco de hipoglicemia

Glicemia $\leq 100\text{mg/dl}$

15-20g de glicose

Verificar após 15 minutos

Iniciar e/ou liberar do exercício somente com
glicemia $> 100\text{mg/dl}$

SINTOMAS

Tontura / Tremores / Suores frios / Fome / Sonolência / Confusão mental /

Irritabilidade / Agressividade ou lentidão / Palpitação / Dificuldade de raciocínio

American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. ADA 2011.

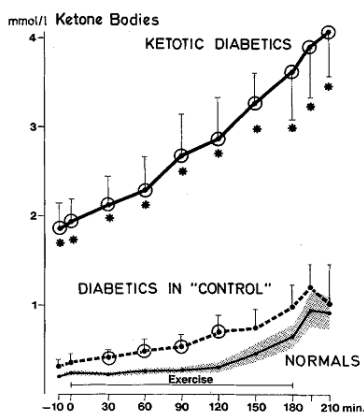


Fig. 3. Effect of prolonged exercise on blood levels of ketone bodies. Symbols as in Figures 1 and 2

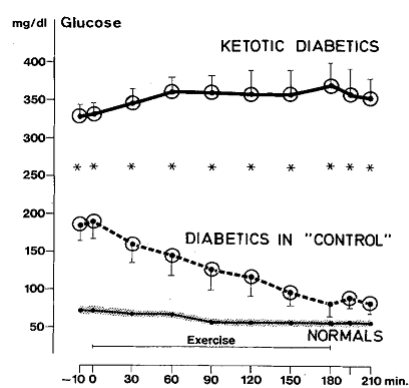


Fig. 4. Effect of prolonged exercise on blood glucose levels. Symbols as in Figures 1 and 2

M. Berger. Diabetologia. 1977; 13: 355-65.

APLICAÇÃO PRÁTICA

Como identificar a hipoglicemia?

- Confusão mental, comportamento anormal, irritabilidade, agressividade ou lentidão;
- Incapacidade para realizar coisas comuns, como somar 2 + 2;
- Distúrbios visuais, como visão dupla ou turva;
- Tontura;
- Palpitação;
- Tremores;
- Suor excessivo;
- Fome;
- Sonolência.

APLICAÇÃO PRÁTICA

Crise Hipoglicêmica: o que fazer?

Paciente acordado, consciente

1. Repor carboidratos com 5 a 6 balas, ou 150 ml de suco de laranja, ou 1 copo de refrigerante não dietético, ou 2 colheres de açúcar;
2. Procure não fornecer alimentos como chocolate e bolos com cobertura, que demoram mais para elevar a glicemia;
3. Após 10 minutos da ingestão dos alimentos, verificar a taxa da glicemia. Se ela continuar baixa, repetir o procedimento.

Crise Hipoglicêmica: o que fazer?

Paciente desacordado, inconsciente

1. Não se pode fornecer alimentos.
2. Aplicação de glucagon via subcutânea, conforme orientação dada pelo médico ou enfermeiro. Geralmente usa-se uma ampola para adultos, e meia ampola para crianças.
3. Levar a pessoa com diabetes ao pronto-socorro, para aplicação de glicose endovenosa. Caso não consiga transportar o paciente, chamar um pronto-atendimento.

SYSTEMATIC REVIEW

Sports Med 2012; 42: 1059-1080
0112-1642/12/0012-1059/\$49.95/0

Adis © 2012 Springer International Publishing AG. All rights reserved.

Effects of Different Types of Acute and Chronic (Training) Exercise on Glycaemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus

A Meta-Analysis

Cajsa Tonoli,^{1,2} Elsa Heyman,² Bart Roelands,^{1,3} Luk Buysse,¹ Stephen S. Cheung,⁴ Serge Berthoin⁵ and Romain Meeusen¹

- Trabalho de revisão
- Busca e seleção sistemática de estudos
- Análise estatística combinada
- Desafio no DM1: controle de doses da insulina

Tonoli et al. Sports Medicine 2012; 42: 1059-1080

Table VI. Meta-analytic results for a single bout of acute exercise for aerobic exercise and high-intensity exercise

Test	Cohen's d	95% CI LL	95% CI UL	No. of studies	No. of Subjects
Overall					
Venous BGL (plasma + whole blood)	-4.17	-4.57	-3.76	10	147
Interstitial GL	-0.94	-2.23	0.35	1	5
Aerobic exercise	-4.35	-4.77	-3.92	9	140
<i>Children</i>					
Venous BGL (plasma + whole blood)	-3.64	-5.27	-2.01	1	7
Adolescentes: ↓ Glicemia aguda					
<i>Adults</i>					
Adultos: ↓ Glicemia aguda					
HIE					
<i>Adults</i>					
Venous BGL (plasma + whole blood)	-4.53	-6.41	-2.65	1	7
Capillary GL	-0.93	-2.02	0.17	1	7
Interstitial GL	-0.94	-2.23	0.35	1	5

BGL = blood glucose levels; GL = glucose levels; HIE = high-intensity exercise; LL = lower limit; UL = upper limit.

Tonoli et al. Sports Medicine 2012; 42: 1059-1080

Table VII. Meta-analytic results for overall exercise training (stage 1) and different types of training (second stage) on chronic glycaemic control

Training/exercise test	Cohen's d	95% CI LL	95% CI UL	No. of studies	No. of subjects
Overall					
Pre- to post-training	-0.27	-0.47	-0.08	16	202
Aerobic training					
Pre- to post-training	-0.23	-0.44	-0.02	12	171
Treinamento aeróbico em adultos e adolescentes: ↑ Controle Glicêmico					
Resistance training					
Adults (pre- to post-training)	-0.6	-1.35	0.16	2	14
Mixed					
<i>Adolescents</i>					
Pre- to post-aerobic + resistance training	-0.2	-0.87	0.48	2	17
Aerobic + resistance training (CG vs EG)	-0.2	-0.87	0.48	2	17
High-intensity training					
Adults pre- to post-training	-0.25	-1.3	0.8	1	7

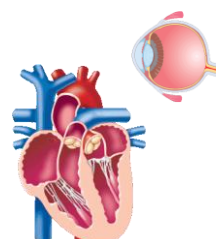
CG = control group; EG = exercise group; LL = lower limit; UL = upper limit.

Tonoli et al. Sports Medicine 2012; 42: 1059-1080

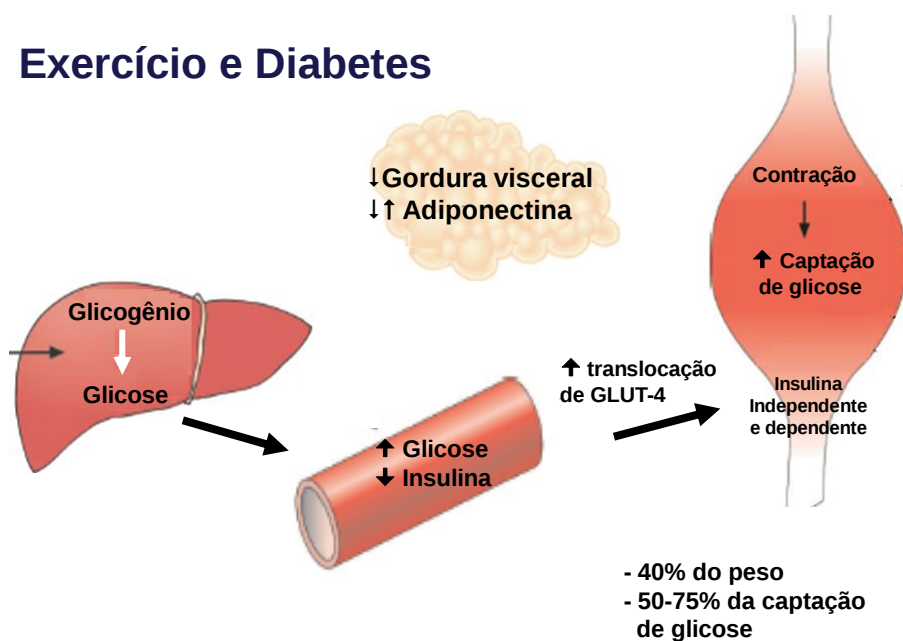
Diabetes Tipo 2

- Caracterizada por hiperglicemia crônica
- Associada com complicações micro e macro-vasculares
- Combinação de resistência à insulina e disfunção de células β

Variável	Critério
A1C	$\geq 6.5\%$
Glicose plasmática	≥ 126 mg/dL
OGTT	≥ 200 mg/dL
Glicose plasm. casual	≥ 200 mg/dL



Exercício e Diabetes



Frosig & Richter. Obesity 2009;757:S15-20

Neuropatia Diabética

APLICAÇÃO PRÁTICA

- Neuropatia periférica
- Neuropatia autonômica



APLICAÇÃO PRÁTICA



APLICAÇÃO PRÁTICA



APLICAÇÃO PRÁTICA



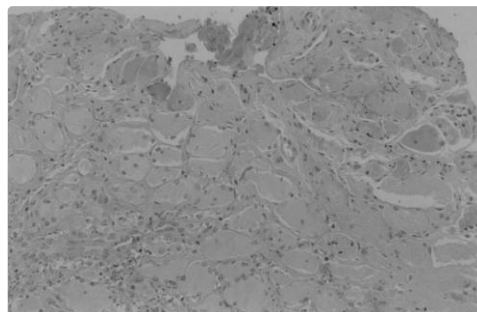
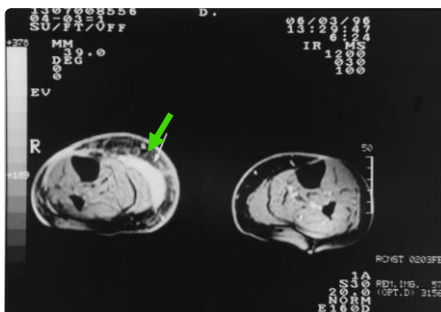
APLICAÇÃO PRÁTICA



Diabetic Muscle Infarction

An underdiagnosed complication of long-standing diabetes

A. J. TRUJILLO-SANTOS, MD

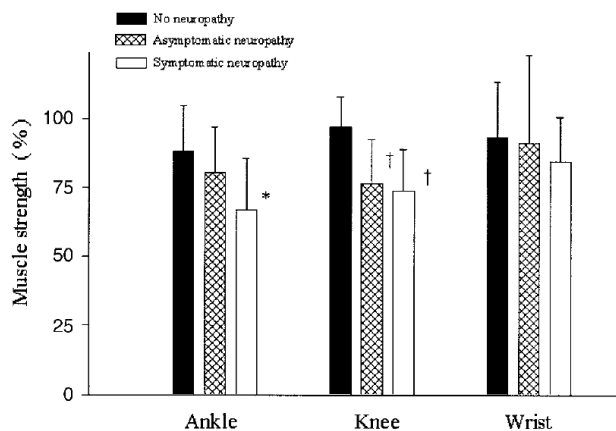


Trujillo-Santos AJ. Diabetes Care 26:211–215, 2003

Diabetes Tipo 2 e Força Muscular

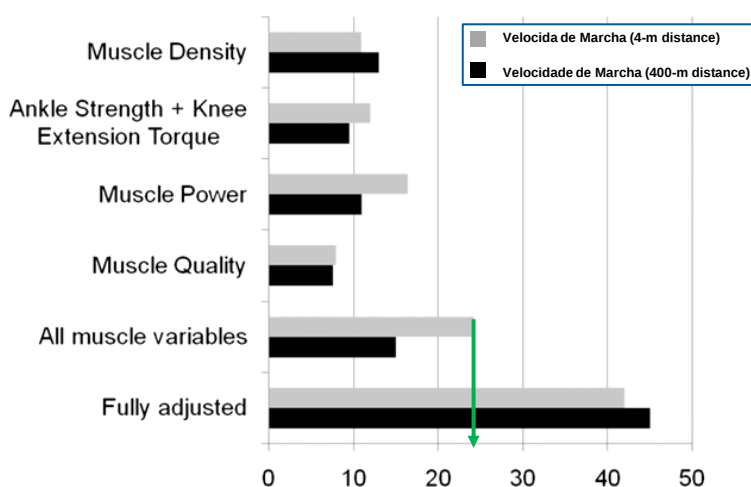
Pacientes com DM2 (N=36; h/m: 23/13)

Controles sem DM2 (N=36; h/m: 23/13)



Andersen et al. Diabetes 53:1543–1548, 2004

Miopatia Diabética e Prejuízos Funcionais



Volpato et al. Diabetes Care 35:1672–1679, 2012

Músculos e Diabetes no Envelhecimento: *DM vs. Não-DM*



InCHIANTI Study

Invecchiare in Chianti

865 participantes ≥ 65 anos

DM grupo: N=95 sujeitos



Volpato et al. Diabetes Care 35:1672–1679, 2012

Muscles and Diabetes in the Elderly: *DM vs. Non-DM*

InCHIANTI Study

865 participantes ≥ 65 anos

DM: N=95

Valores similar entre...

DM sem medicamentos e não-DM

Pacientes DM com uso de medicamentos

Muscle density (mg/cm ³)	-2%
Hip abduction / adduction strength (kg)	- 10% / -20%
Hip flexion / extension strength (kg)	-10% / 13%
Knee-extension torque (Ndm/kg)	-15%
Ankle strength (kg)	10%
Muscle power (W)	-20%
Muscle quality (kg/cm ²)	10%

Volpato et al. Diabetes Care 35:1672–1679, 2012

Intervenções

no Diabetes Tipo 2

Atividade Física

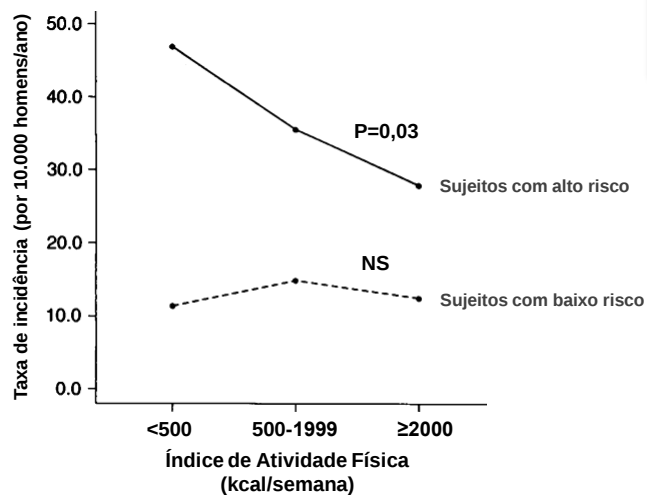
► Atividade física

- qualquer movimento corporal produzido por contração muscular e que resulte em gasto energético acima da condição de repouso



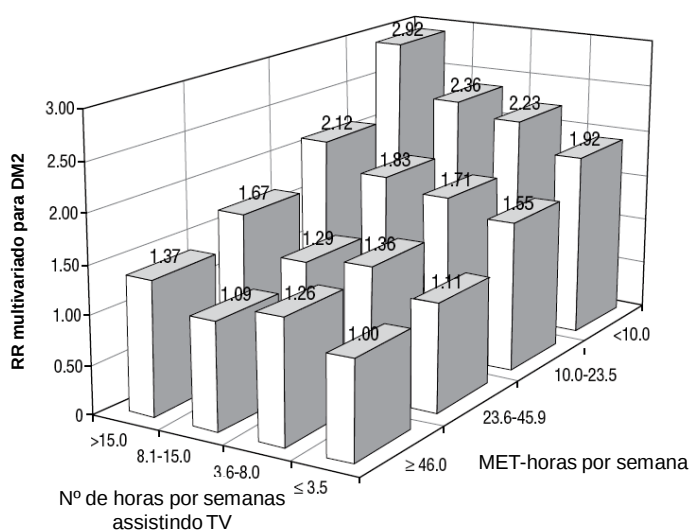
Scheuer et al. Annu Rev Physiol 1977;39:221-51

Incidência do DM2 e Atividade Física



Helmrich et al. N Engl J Med 1991;325:147-52

Atividade Física e Risco para DM2



Hu et al. Arch Int Med 2001;161:1542-8

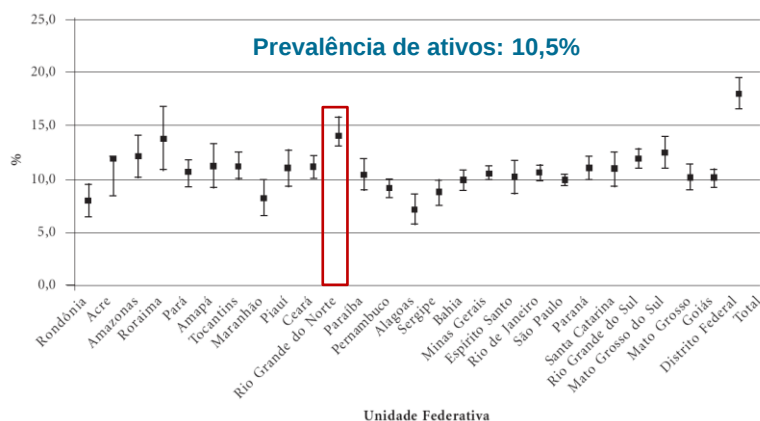
Prevalência de Atividade Física no Brasil

292.553 indivíduos

Ativos no lazer

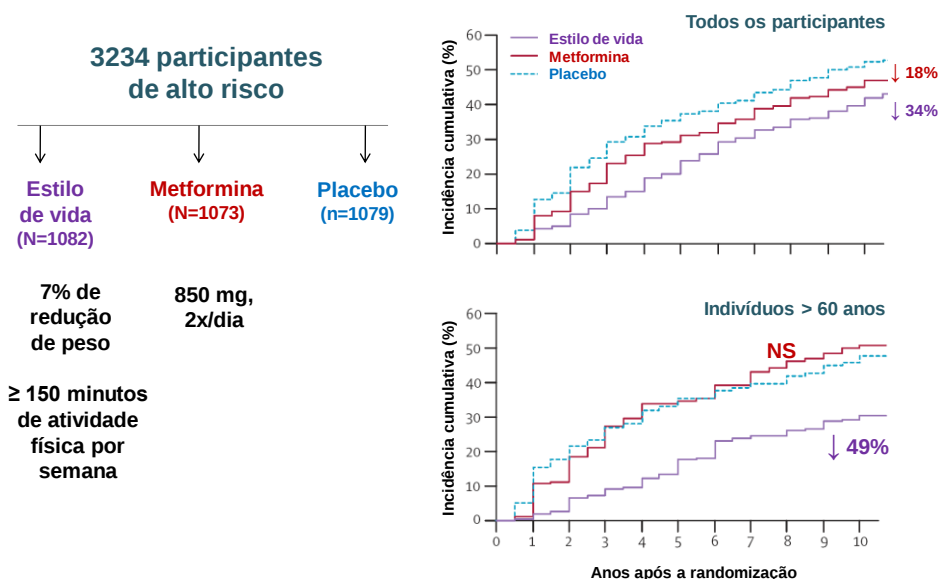
Atividades físicas leves a moderadas
 ≥ 30 min/dia
 ≥ 5 dias/semana

vigorosas
 ≥ 20 min/dia
 ≥ 3 dias/semana



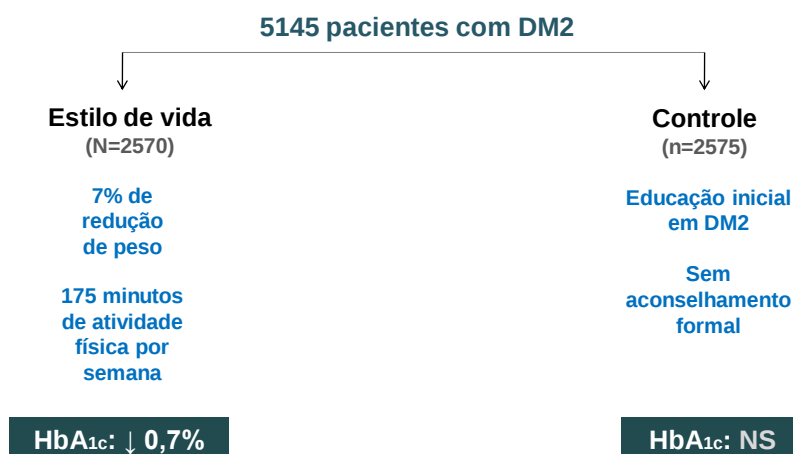
Knuth et al. Cien Saude Colet 2011;16:3697-705

Atividade Física e Prevenção de DM2



Knowler et al. Lancet 2009;374:1677-86

Atividade Física e Tratamento do DM2



Não há revisão sistemática

Look Ahead Research Group. Diabetes Care 2007;30:1374-83

Exercício Físico Estruturado

- Exercício estruturado:

- atividade física programada e realizada com a intenção de melhorar a aptidão física

- **Exercício Aeróbico:** ritmado, grandes grupos musculares, > 10 min

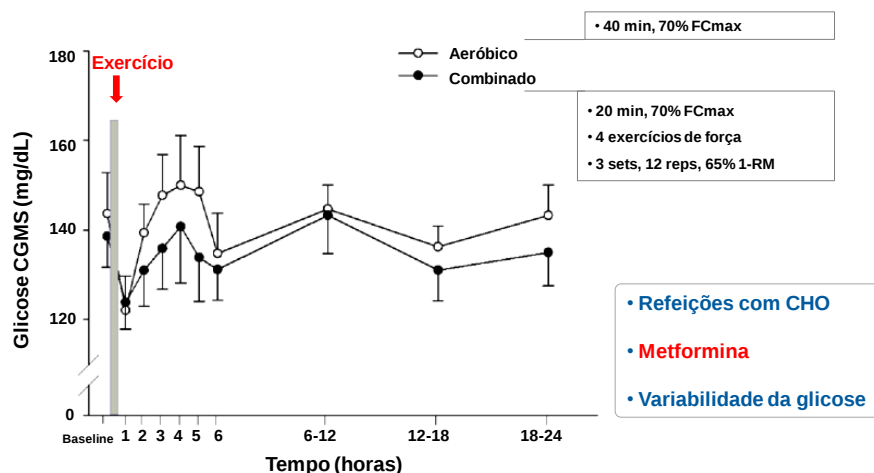


- **Exercício resistido:** usa força muscular para realizar trabalho contra carga



Colberg et al. Diabetes Care 2010;33:2392-6

Sessões de Exercício Aeróbico e Combinado no DM2



Figueira FR, Umpierre D, Kasali KR, Tetelbom P, Henn N, Ribeiro JP, Schaan BD. Plos One 2013; 8: e57733-

Treinamento Físico Estruturado no DM2

HbA_{1c}

- Boulé et al (2001):
aeróbico e resistido isolados

↓ 0,66 %, independente do peso

- Boulé et al (2003):
aeróbico isolado

↓ 0,71 %, associado com intensidade

- Snowling et al (2006):
aeróbico, resistido e combinado

↓ 0,80 %, análise não estratificada

- Thomas et al (2006):
aeróbico, resistido e combinado

↓ 0,60 %

Boulé et al. JAMA 2001;286:1218-27
Boulé et al. Diabetologia 2003;46:1071-81

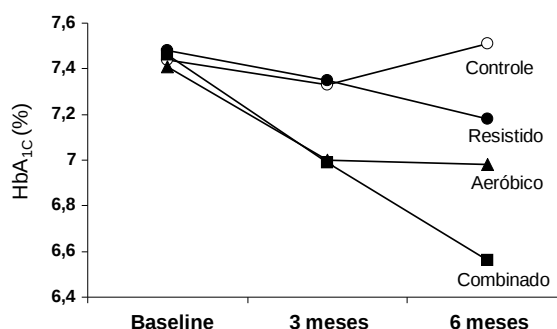
Snowling et al. Diabetes Care 2006;29:2518-27
Thomas et al. Cochrane Database Syst Rev
2006;3:CD002968

Estudo DARE



- Pacientes com DM 2
- $HbA_{1c} > 6,5 \%$
- 63 controle
- 64 resistido
- 60 aeróbico
- 64 combinado
- Intervenção: 6 meses

Aeróbico	↓
Resistido	
Combinado	↓↓



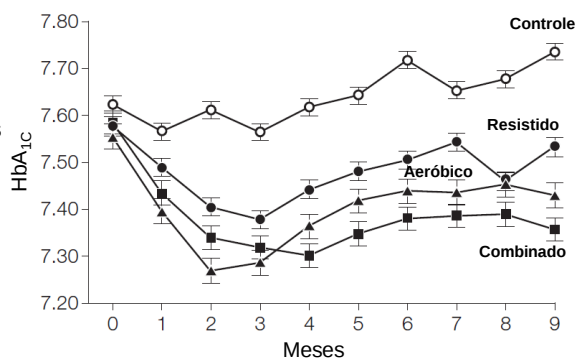
Sigal et al. Ann Int Med 2007;147:357-69

Estudo HART-D



- Pacientes com DM
- $HbA_{1c} > 6,4 \%$
- 41 controle
- 73 resistido
- 72 aeróbico
- 76 combinado
- Intervenção: 9 meses

Aeróbico	↔
Resistido	↔
Combinado	↓



Church et al. JAMA 2010;304:2254-62

Problemas

► Exercício estruturado

DARE

Aeróbico	↓
Resistido	↓
Combinado	↓↓

X

HART-D

Aeróbico	↔
Resistido	↔
Combinado	↓

► Treinamento combinado
composto pelos treinamentos
aeróbico e resistido completos

► Treinamento combinado
com volume similar entre
as intervenções

CLINICAL REVIEW

CLINICIAN'S CORNER

Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training and Association With HbA_{1c} Levels in Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis

Daniel Umpierre, MSc

Paula A. B. Ribeiro, MSc

Caroline K. Kramer, MD, ScD

Cristiane B. Leitão, MD, ScD

Alessandra T. N. Zucatti, PED

Mirela J. Azevedo, MD, ScD

Jorge L. Gross, MD, ScD

Jorge P. Ribeiro, MD, ScD

Beatriz D. Schaan, MD, ScD

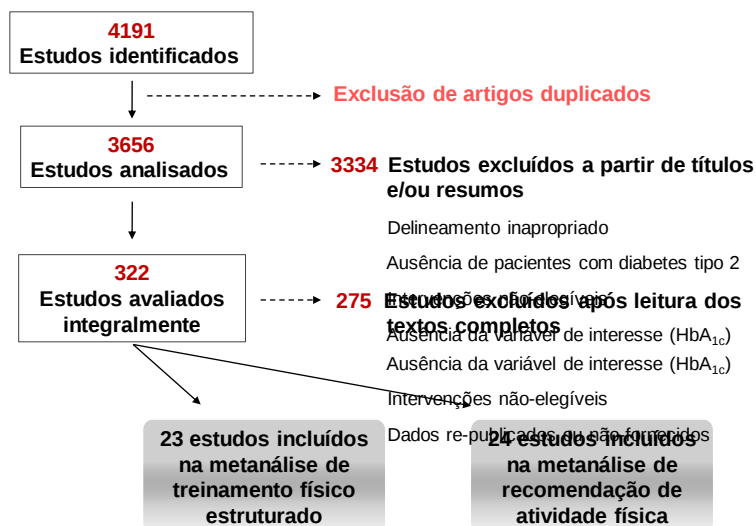
Context Regular exercise improves glucose control in diabetes, but the association of different exercise training interventions on glucose control is unclear.

Objective To conduct a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials (RCTs) assessing associations of structured exercise training regimens (aerobic, resistance, or both) and physical activity advice with or without dietary cointervention on change in hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) in type 2 diabetes patients.

Data Sources MEDLINE, Cochrane-CENTRAL, EMBASE, ClinicalTrials.gov, LILACS, and SPORTDiscus databases were searched from January 1980 through February 2011.

Study Selection RCTs of at least 12 weeks' duration that evaluated the ability of structured exercise training or physical activity advice to lower HbA_{1c} levels as compared with a control group in patients with type 2 diabetes.

Estratégia de busca e seleção de estudos



Umpierre D et al. JAMA 2011; 305: 1790-99.

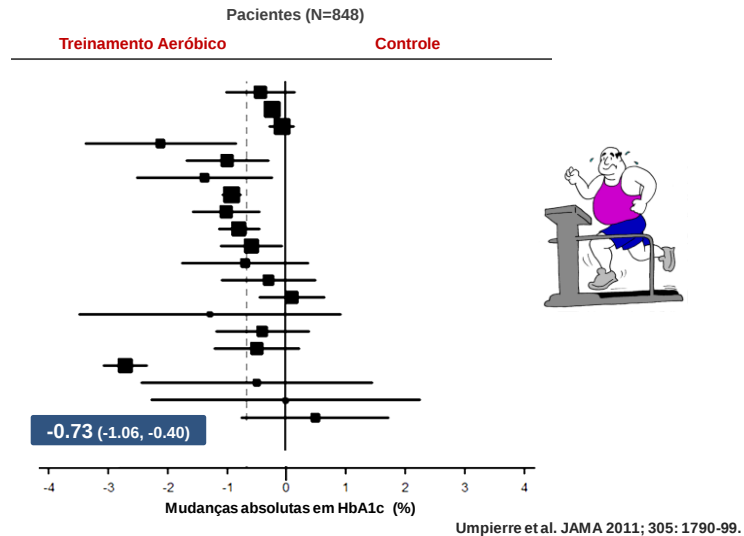
Treinamento Físico Estruturado



Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. JAMA 2011; 305: 1790-99.

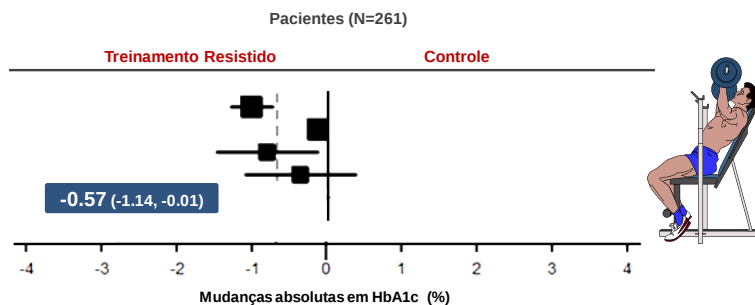
Treinamento Aeróbico

Treinamento Aeróbico Melhora o Controle Glicêmico no Diabetes Tipo 2



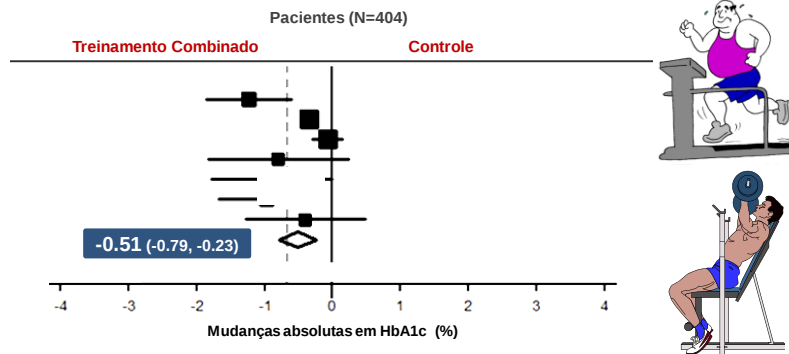
Treinamento Resistido

Treinamento Resistido Melhora o Controle Glicêmico no Diabetes Tipo 2



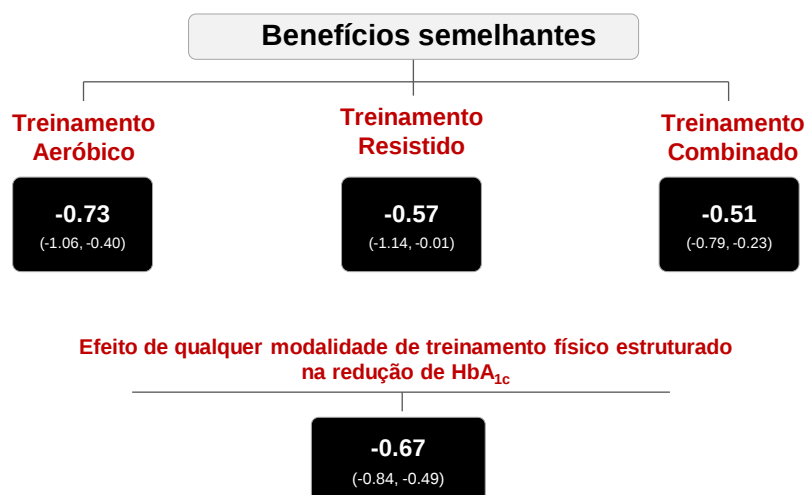
Treinamento Combinado

Treinamento Combinado Melhora o Controle Glicêmico no Diabetes Tipo 2



Umpierre et al. JAMA 2011; 305: 1790-99.

Treinamento Físico Estruturado



Volume semanal de exercício

O recomendado é suficiente?



Como analisar as prescrições?



- Séries
- Repetições
- Número de exercícios por sessão
- Frequência semanal

- Carga (1-RM)

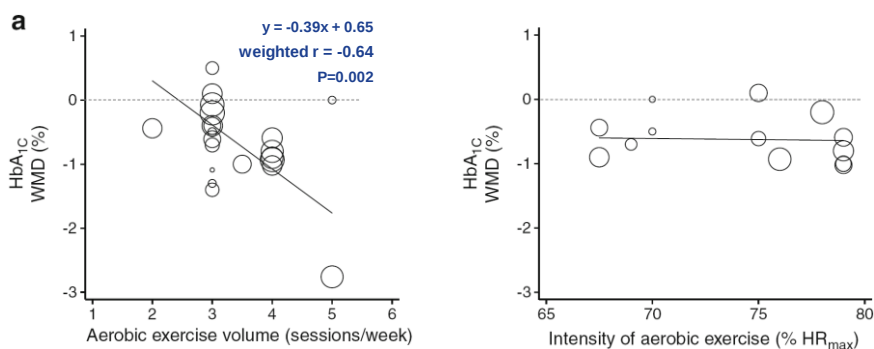
- Duração da sessão
- Frequência semanal
- Volume semanal (min/semana)
- Duração dos programas (horas)

- % FC ou % VO2

Treinamento aeróbico: importância da frequência

20 observações

N = 935 pacientes com DM2

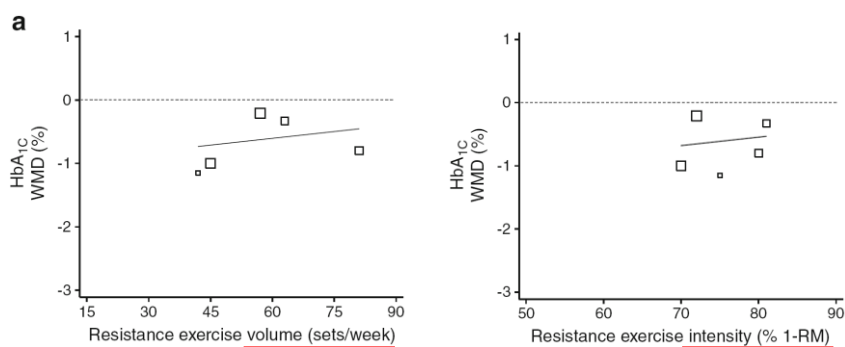


Umpierre D, Ribeiro PAD, Schaan BD, Ribeiro JP. Diabetologia 2013; 56: 242-51

Treinamento resistido: "...further studies"

5 observações

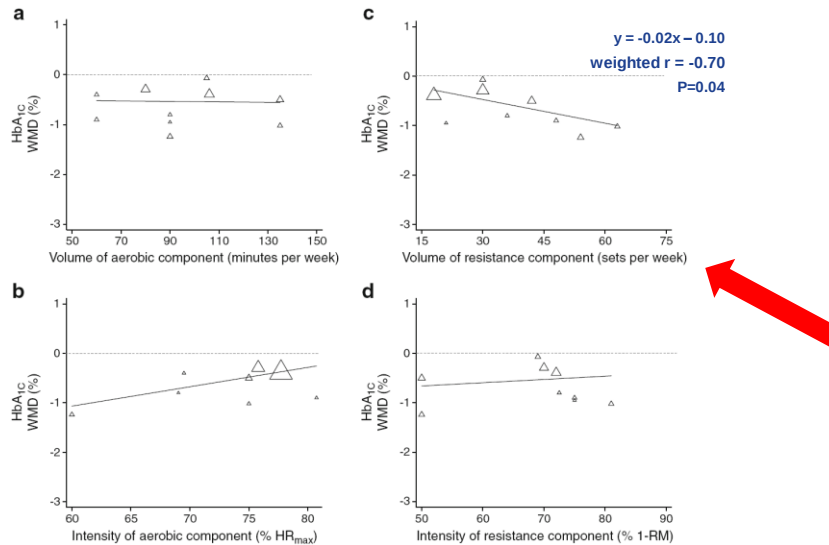
N = 249 pacientes com DM2



Umpierre D et al. Diabetologia 2013; 56: 242-51

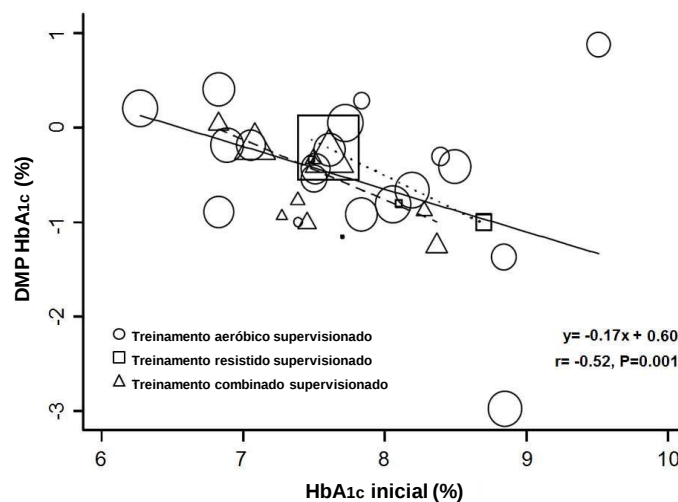
Treinamento combinado: importância do volume do resistido

10 observações | N = 1069 pacientes dom DM2



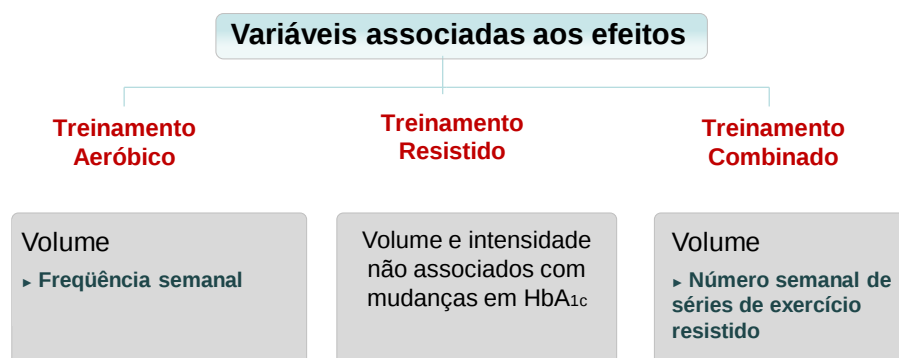
Umpierre D et al. Diabetologia 2013; 56: 242-51

Níveis iniciais de HbA_{1c}

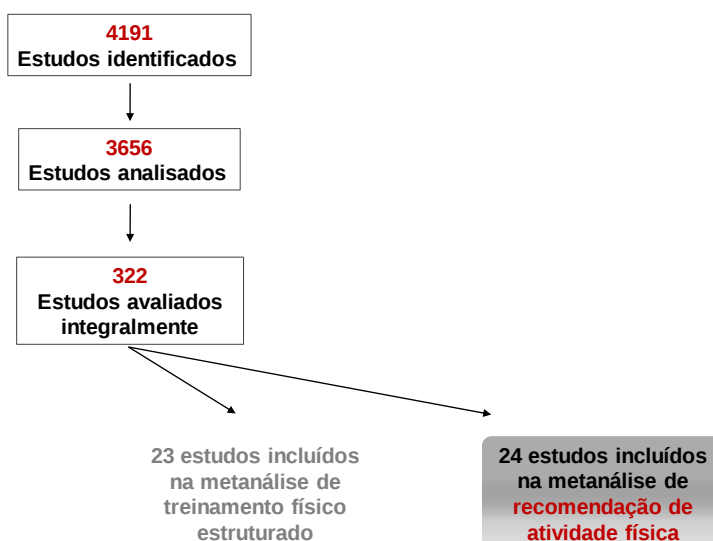


Umpierre et al. Diabetologia 2012 (no prelo)

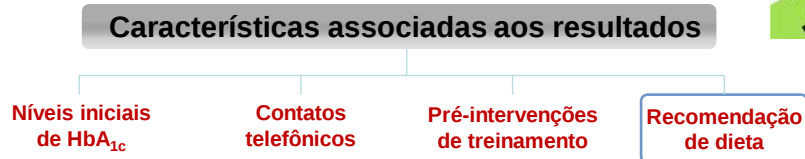
Características do Treinamento Físico Supervisionado



Estratégia de busca e seleção de estudos

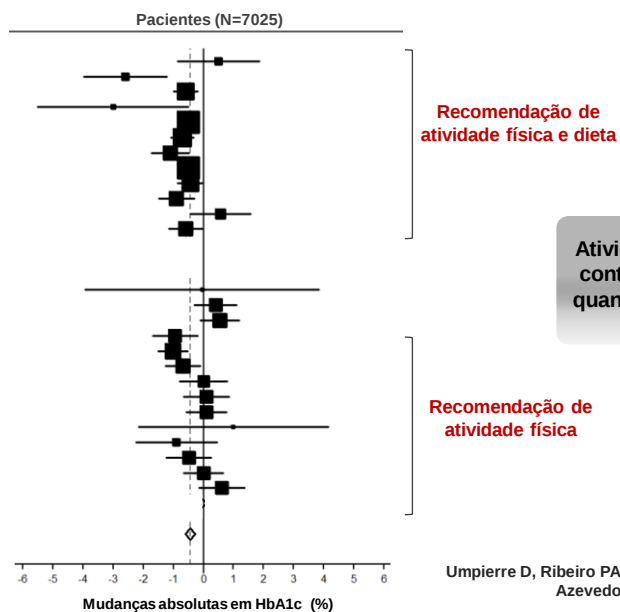


Recomendação de Atividade Física



Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. JAMA 2011; 305: 1790-99.

Recomendação de Atividade Física

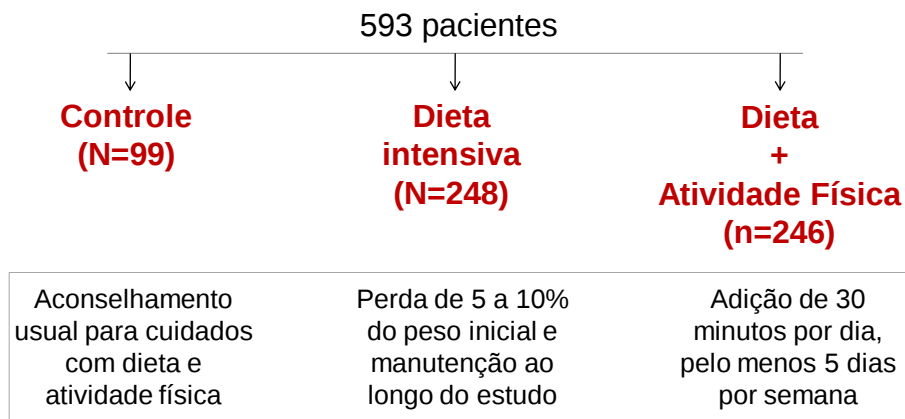


Atividade física associada ao controle glicêmico, somente quando combinada com dieta

Recomendação de atividade física

Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. JAMA 2011; 305: 1790-99.

Intervenção de Atividade Física vs. Dieta no DM2



Andrews et al. Lancet 2011;378:129-39

Intervenção de Atividade Física vs. Dieta no DM2

Atividade moderada ou intensa ao final dos 12 meses

Controle: 0%

Dieta: ↑ 4%

Dieta + Atividade Física: ↑ 35%

HbA1c (%)

Dieta vs. Controle **-0,26** (-0,44 – -0,10) P=0,005

Dieta + AF vs. Controle **-0,21** (-0,39 – -0,02) P=0,027

Dieta vs. Dieta + AF **-0,05** (-0,08 – 0,19) P=0,43

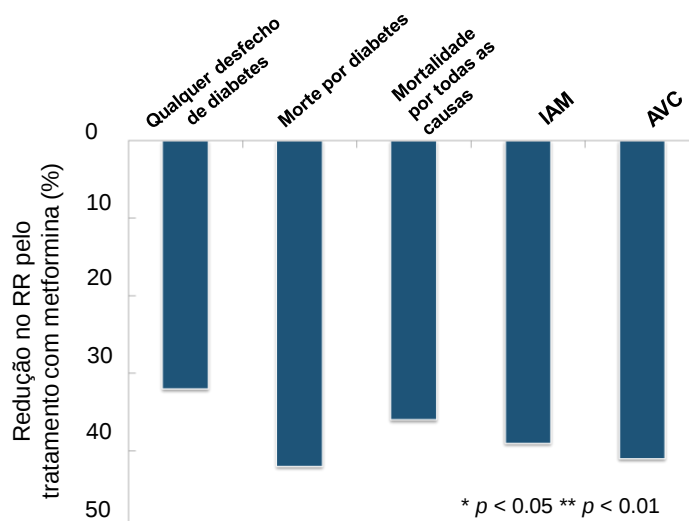
Andrews et al. Lancet 2011;378:129-39

Redução da HbA1c pelos antidiabéticos orais adicionados à metformina

Grupo vs Placebo	Nº ECRs	WMD (95% CI)
Todas as drogas	20	-0,79 (-0,90 a -0,68)
SU	3	-0,79 (-1,15 a -0,43)
Glinidas	2	-0,71 (-1,24 a -0,18)
Glitazonas	3	-1,00 (-1,24 a -0,18)
AGIs	2	-0,65 (-1,62 a -0,38)
Inibidores DPP-4	8	-0,79 (-0,94 a -0,63)
Análogos GLP-1	2	-0,99 (-1,19 a -0,78)

Phung OJ et al, JAMA. 2010;303(14):1410-8.

Efeito de -0.67% na HbA1c é importante?



UKPDS 34: Lancet 1998;352:854-65

Association between Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training with Blood Pressure Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis

Franciele R. Figueira · Daniel Umpierre · Felipe V. Cureau ·
Alessandra T. N. Zucatti · Mérianne B. Dalzochio ·
Cristiane B. Leitão · Beatriz D. Schaan

Treinamento Físico Estruturado

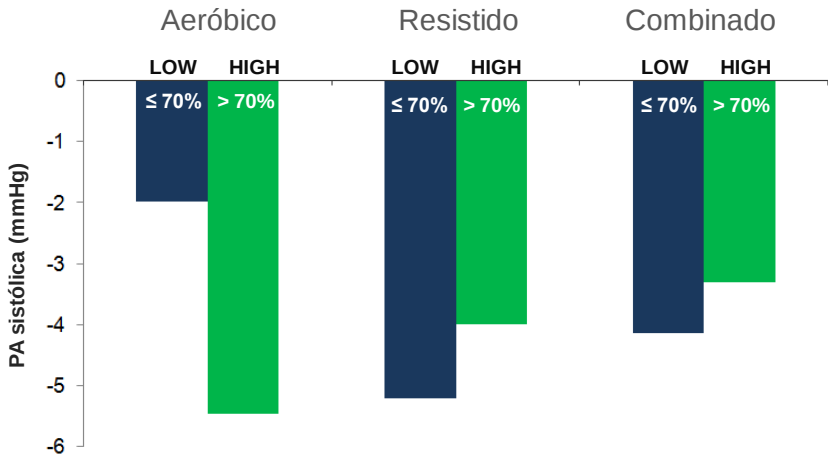


Recomendação de Atividade Física



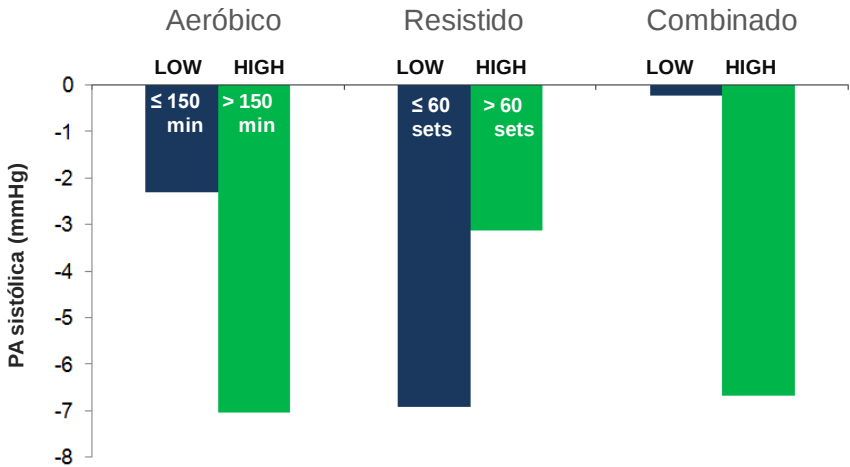
Tipos de Treinamento Físico Estruturado e Pressão Arterial

Influência da Intensidade de Exercício



Figueira et al. Sports Med 2014; Ahead of print.

Tipos de Treinamento Físico Estruturado e Pressão Arterial
Influência do Volume de Exercício



Figueira et al. Sports Med 2014; Ahead of print.

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

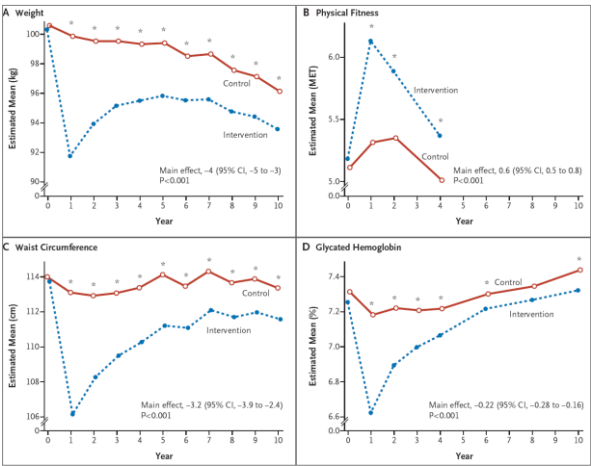
The Look AHEAD Research Group*

Estilo de vida
(N=2570)

7% de redução de peso
175 minutos de atividade física por semana

Controle
(n=2575)

Educação inicial em DM2
Sem aconselhamento formal



Look Ahead Research Group. NEJM 2013;369:145-54

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

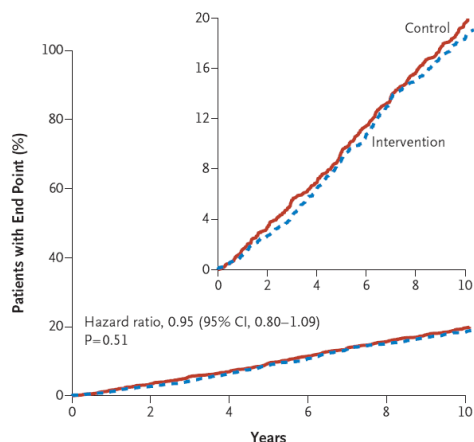
The Look AHEAD Research Group*

Estilo de vida

(N=2570)

7% de redução de peso**175 minutos de atividade física
por semana****Controle**

(n=2575)

Educação inicial em DM2**Sem aconselhamento formal**

No. at Risk

Control	2575	2425	2296	2156	2019	688
Intervention	2570	2447	2326	2192	2049	505

Look Ahead Research Group. NEJM 2013;369:145-54

**Exercício Regular Reduz
EVENTOS CLÍNICOS em
Diabéticos?**

***Look Ahead* (Estilo de Vida)**

Variáveis Clínicas



Exercício Físico e Diabetes



Daniel Umpierre

Laboratório de Fisiopatologia do Exercício
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

www.evidenciasaude.com.br



EVIDÊNCIA SAÚDE