

U. PORTO



FACULDADE DE DESPORTO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Exercício e Diabetes *Mellitus* tipo 2

Manuel Henriques Castro

Porto,
2009

Exercício e Diabetes *Mellitus* tipo 2

Monografia realizada no âmbito da disciplina de Seminário do 5º ano da licenciatura em Desporto e Educação Física, na área de Recreação e Tempos Livres, da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto

Orientador: Prof. Doutor António Ascensão

Manuel Henriques Castro

Porto, 2009

Castro, M. H. (2009). *Exercício e Diabetes Mellitus tipo 2*. Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, Porto. Dissertação de licenciatura apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

PALAVRAS-CHAVE: DIABETES MELLITUS TIPO 2, EXERCÍCIO, GLICOSE, INSULINA, CONTROLE GLICÉMICO.

AGRADECIMENTOS

A concretização de um trabalho desta natureza, só se tornou viável através do apoio e contributo das pessoas que seguidamente serão mencionadas:

Ao Dr. José António Lumini, pelo seu empenho, total disponibilidade desde o primeiro até ao último momento e pela sua transmissão de conhecimentos;

Ao Professor Doutor António Ascensão, pela sua disponibilidade, permitindo-me a realização deste trabalho;

Aos meus pais, pela educação transmitida e sacrifícios realizados para a concretização dos meus objectivos, a vós devo a conclusão do curso;

A todos, o meu sincero agradecimento.

ÍNDICE

RESUMO	V
RÉSUMÉ	VI
ABSTRACT	VII
ABREVIATURAS	VIII
1. INTRODUÇÃO	1
2. CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA DIABETES	3
2.1. DIABETES TIPO 1.....	3
2.2. DIABETES TIPO 2.....	4
2.3. OUTRAS FORMAS DE DIABETES.....	7
2.4. DIAGNÓSTICO DA DIABETES.....	8
2.5. EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES E SUAS COMPLICAÇÕES.....	10
3. BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA PREVENÇÃO E CONTROLO DA DIABETES TIPO 2	13
3.1. ACTIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO FÍSICA E DIABETES TIPO 2.....	13
3.2. EXERCÍCIO FÍSICO E A PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DIMINUIÇÃO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE PARA DIABETES TIPO 2.....	14
3.3. EXERCÍCIO FÍSICO NA DIABETES TIPO 2.....	15
4. EXERCÍCIO FÍSICO E DIABETES TIPO 2	19
4.1. TREINO AERÓBIO VS. TREINO DE FORÇA.....	19
4.2. PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO.....	22
4.2.1. EXERCÍCIO AERÓBIO.....	22
4.2.2. EXERCÍCIO DE FORÇA.....	22

4.3. EXERCÍCIO NA PRESENÇA DE COMPLICAÇÕES ESPECÍFICAS DA DIABETES TIPO 2	23
4.3.1. HIPERGLICEMIA.....	23
4.3.2. HIPOGLICEMIA.....	23
4.3.3. RETINOPATIA.....	24
4.3.4. NEUROPATIA PERIFÉRICA.....	24
4.3.5. NEUROPATIA AUTONÓMICA.....	24
4.3.6. ALBUMINURIA E NEFROPATIA.....	25
5. CONCLUSÕES.....	27
6. BIBLIOGRAFIA.....	31

RESUMO

Diabetes *mellitus* engloba um conjunto de processos patológicos metabólicos caracterizados pela presença de hiperglicemia. Com uma prevalência superior a 5% nos países desenvolvidos apresenta-se como a quarta ou quinta principal causa de morte, sendo responsável por um amplo espectro de complicações de instalação aguda ou crónica. A diabetes tipo 2, a forma mais prevalente, decorre de uma combinação de processos fisiopatológicos, dos quais os mais relevantes incluem a desregulação da secreção combinada com o aumento da resistência periférica à insulina. Nestes doentes, com o intuito de atenuar os processos patofisiológicos desta doença e repor a homeostasia glicémica recorre-se a uma série de estratégias que assentam em três pilares fundamentais: utilização de fármacos, modificação dos hábitos dietéticos e exercício. Actualmente encontra-se bem estabelecido o papel que o exercício tem, quer na redução da incidência de diabetes tipo 2 na população em geral e nos indivíduos com redução da tolerância à glicose, quer ao nível do controle glicémico nos doentes com diabetes tipo 2 já estabelecida. Apesar da evidência científica associada aos efeitos do exercício físico no tratamento e prevenção da diabetes tipo 2, têm surgido nos últimos anos um grande número de trabalhos que demonstraram que existem especificidades no que diz respeito à relação entre a quantidade/qualidade de exercício e os efeitos nesta patologia. Demonstrou-se que uma maior quantidade de exercício induz uma maior redução glicémica e que tanto o treino aeróbio como o treino de força por si só melhoram o controlo glicémico, mas que as melhorias são maximizadas através do efeito combinado dos dois tipos de exercício. Partindo da presente revisão estipularam-se uma série de conceitos que se considera que devam ser orientadores na elaboração de um plano de treino de um doente com diabetes de tipo 2, estipulando as restrições/cuidados específicos a ter em conta na presença de complicações metabólicas, vasculares ou neurológicas.

PALAVRAS-CHAVE: DIABETES MELLITUS TIPO 2; EXERCÍCIO; GLICOSE; INSULINA; CONTROLE GLICÉMICO

RÉSUMÉ

Le diabète *mellitus* englobe un ensemble de processus pathologiques du métabolisme caractérisés par la présence de l'hyperglycémie. Ayant une prévalance supérieure à 5% dans les pays développés, cette maladie y est la 4ème ou la 5ème cause de mortalité et elle est aussi responsable d'un large spectre de complications qui s'installent de forme aiguë ou chronique. Le diabète type 2, la forme la plus fréquente, advient d'une combinaison de processus physiopathologiques dont les plus importants incluent le dérèglement de la sécrétion associé à l'augmentation de la résistance périphérique à l'insuline. Dans ces cas, pour affaiblir les processus pathophysiologiques de cette maladie et redonner l'homéostasie de la glycémie, on fait appel à toute une série de stratégies qui sont basées sur trois aspects fondamentaux: l'utilisation de médicaments, la modification d'habitudes alimentaires et l'exercice physique. Actuellement, il est bien défini le rôle que l'exercice physique joue pour réduire l'incidence du diabète type 2 dans la population en général et chez les individus avec une diminution de tolérance à la glucose, soit au niveau du contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 déjà stabilie. Malgré l'évidence scientifique associée aux effets de l'exercice physique à l'égard du traitement et de la prévention du diabète type 2, il y a un grand nombre d'études qui prouvent l'existence de particularités en ce qui concerne la relation quantité/qualité de l'exercice physique et ses effets face à cette maladie. On a démontré que plus on fait d'exercice plus on réduit la glycémie et que soit l'entraînement aérobic soit l'entraînement de force ne font qu'améliorer le contrôle glycémique; de plus, ces améliorations sont maximisées par la combinaison de ces deux types d'exercice. En tenant en compte cette révision, on a établie toute une série de concepts qui doivent guider l'élaboration d'un plan d'entraînement d'un diabétique de type 2, définissant les restrictions/soins spécifiques à tenir en considération à des complications métaboliques, vasculaires ou neurologiques.

MOTS-CLÉS: DIABÈTE *MELLITUS* TYPE 2; EXERCICE PHYSIQUE; GLYCOSE; INSULINE; CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

ABSTRACT

Diabetes mellitus includes a group of pathologic processes characterized by the presence of hyperglycemia. With prevalence above 5% in developed country, it appears as the 4th or 5th main cause of mortality, being responsible for a broad spectrum of acute and chronic complications. Type 2 diabetes, the most prevalent type, is caused by a combination of pathophysiological processes, of which, the most important includes deregulation of insulin secretion combined with increased peripheral insulin resistance. With the goal of mitigating the pathophysiological processes of this condition and resetting the glycemic homeostasis, a set of strategies are employed, being assembled in three main pillars: utilization of drugs, change in dietetic habits and exercise. Nowadays, it is firmly established the role of exercise in decreasing the incidence of diabetes in general population and in those with impaired glucose tolerance as well as its role in glycemic control in patients that already have this illness. Despite scientific evidence associated with exercise effects on diabetes treatment and prevention, it appeared, in the last years, a great amount of studies demonstrating the existence of specificities regarding relationship between quantity / quality of exercise and corresponding effects on this pathology. It has been shown that a greater amount of exercise determines a greater glycemic reduction and that either isolated endurance or resistance training improve glycemic control, but the improvement is maximized by the combined effects of both types of exercise. With the present review, a set of concepts considered to be guiding in the elaboration of a training plan for a type 2 diabetes patient, was suggested establishing the specific restrictions/cautions to be taken in account when metabolic, vascular or neurologic complications are present.

KEYWORDS: DIABETES MELLITUS TYPE 2; EXERCICE; GLUCOSIS; INSULIN; GLYCEMIC CONTROL.

ABREVIATURAS

ADA – American Diabetes Association

HDL – High density lipoprotein

LDL – Low density lipoprotein

MODY- Maturity onset diabetes of the young

IDF – International Diabetes Federation

IMC – Índice de massa corporal

Kcal – Quilocaloria

Hb A1c – Hemoglobina glicada

VLDL – Very low density lipoprotein

VO₂ max – Consumo máximo de oxigénio

RM – Repetição máxima

1. INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus*, cuja incidência e prevalência aumentaram de forma dramática nas nações modernas e desenvolvidas durante as últimas décadas, é considerada actualmente uma epidemia à escala mundial (Goldstein & Muller-Wieland, 2008; Wang et al, 2009). Afecta uma proporção substancial da população mundial constituindo um problema de saúde para milhões de pessoas, sendo actualmente uma das causas principais de doença não transmissível dos tempos modernos, não mostrando sinais de abrandamento (Krentz, 2005).

Aproximadamente 90% dos doentes apresentam diabetes *mellitus* sob a forma de diabetes tipo 2, a qual resulta de uma combinação de resistência periférica à insulina com uma desregulação da sua secreção (Wang et al, 2009). Este processo patológico é responsável por um acumular progressivo de complicações metabólicas, microvasculares, macrovasculares e neurológicas que conduzem a um excesso muito significativo de morbilidade e mortalidade bem como a importantes impactos económicos (Goldstein & Muller-Wieland, 2008).

Estudos recentes mostraram claramente que o início da diabetes pode ser evitado ou retardado e que tratamentos mais agressivos e precoces podem ser úteis na alteração do seu curso, bem como, possivelmente, das suas complicações crónicas (Goldstein & Muller-Wieland, 2008).

A inactividade física tem sido identificada como um dos factores de risco mais importantes para o desenvolvimento da diabetes tipo 2. As evidências actuais demonstram que o risco de desenvolvimento diabetes *mellitus* tipo 2 na população em geral pode ser reduzido em 20 a 30% através da prática de exercício (Gill & Cooper, 2008). Para além disso, está agora claramente demonstrado que o exercício físico desempenha um papel central quer na prevenção da progressão das situações de “pré-diabetes” para diabetes quer no controle glicémico no doente com o diagnóstico de diabetes já estabelecido

desempenhando assim um papel fundamental na prevenção do desenvolvimento das referidas complicações (Pedersen & Saltin, 2005).

O doente com diabetes apresenta, portanto, um problema de controle glicémico que tem que ser resolvido e, possivelmente, uma série de complicações que têm que ser revertidas ou pelo menos não agravadas. Actualmente, começa a surgir um grande volume de evidências e uma grande discussão em torno das especificidades do tipo/intensidade de exercício mais adequados ao controle glicémico, bem como relativamente às particularidades a que deve obedecer um plano de treino num doente diabético sem ou com um tipo específico de complicação.

Com o presente trabalho pretendeu-se rever a literatura especializada sobre o papel do exercício na prevenção e tratamento da desregulação glicémica, estabelecendo-se quais as características a que o plano de treino deve obedecer para fazer face às necessidades/limitações que um doente específico com diabetes *mellitus* tipo 2 possa apresentar.

2. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES

A diabetes *mellitus* é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina, da acção da insulina ou de ambos. A hiperglicemia crónica que caracteriza a diabetes está associada a múltiplas lesões a longo prazo, nomeadamente disfunção e falência de vários órgãos alvo como os olhos, rins, coração ou estruturas nervosas e vasculares. Vários processos etiopatogénicos estão associados ao desenvolvimento da diabetes incluindo a destruição auto-imune das células β do pâncreas com consequente deficiência na produção de insulina assim como, processos patológicos que resultam no aumento da resistência à acção da insulina (American Diabetes Association [ADA], 2005).

No entanto, a vasta maioria dos casos de diabetes *mellitus* pode ser agrupada dentro de duas grandes categorias etiopatogénicas: diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 (ADA, 2005).

2.1. DIABETES TIPO 1

Esta forma de diabetes ocorre usualmente na infância e adolescência podendo, contudo, ocorrer em qualquer idade, mesmo na oitava ou nona década de vida. É responsável por apenas 5-10% de todos os casos de diabetes (outros termos anteriormente utilizados incluíam a denominação de diabetes insulino-dependentes, ou diabetes juvenil) e resulta numa destruição das células β do pâncreas por um mecanismo auto-imune do tipo celular. Os marcadores da destruição imunológica das células β incluem auto-anticorpos contra as células dos ilhéus de Langerhans, anticorpos anti-insulina, anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e auto-anticorpos anti-tirosina fosfatases (IA-2 e IA-2 β). Além disso a doença tem fortes associações HLA, estando ligado aos genes DQA e DQB sendo igualmente influenciada pelos

genes DRB. Estes alelos HLA-DR/DQ podem ter efeito predisponente ou protector (ADA, 2005).

Nesta forma de diabetes, a velocidade de destruição das células β é bastante variável, sendo rápida em alguns indivíduos (principalmente crianças) e lento em outros (principalmente adultos). Alguns pacientes, especialmente crianças e adolescentes, podem apresentar como primeira manifestação clínica uma situação de coma cetoacidótico. Outros, podem-se apresentar com uma ligeira hiperglicemia em jejum que pode evoluir rapidamente para hiperglicemia severa e/ou cetoacidose aquando de alguma infecção ou de outra forma de stress. Os adultos, em especial, podem preservar residualmente a função das células β , o que poderá ser suficiente para evitar situações de cetoacidose durante vários anos. Estes, geralmente, tornar-se-ão pacientes dependentes de insulina. Neste último estágio de evolução da doença há pouca ou nenhuma secreção de insulina, algo que pode ser observado laboratorialmente pela expressão de baixos ou indetectáveis níveis plasmáticos de peptídeo C (ADA, 2005).

2.2. DIABETES TIPO 2

Esta forma de diabetes é responsável por aproximadamente 90-95% de todos os casos de diabetes (ADA, 2005).

Pensa-se que a maioria (70 - 85%) dos pacientes com diabetes tipo 2, tenha uma predisposição poligénica que actua em conjunto com factores ambientais no desenvolvimento da doença através de um processo de diminuição da tolerância à glicose. Os factores ambientais ou adquiridos relacionam-se com o estilo de vida, compreendendo o excesso de peso, o sedentarismo ou o tabagismo (Hamman, 1992). De facto, muitos desses pacientes apresentam-se com várias características da síndrome metabólica ou de resistência à insulina ("síndrome X"), como originalmente descrita por Reaven (1995). Nesta síndrome, há uma conjugação de diversas alterações clínicas e laboratoriais, tais como obesidade abdominal, hipertensão,

diminuição da tolerância à glicose, resistência à insulina assim como diferentes formas de dislipidemia (colesterol-HDL baixo, níveis elevados de colesterol-LDL ou de triglicérides) (Ostenson, 2001).

Neste tipo heterogêneo de diabetes, a hiperglicemia constitui-se como um denominador comum. Entre os processos fisiopatológicos mais relevantes a esta subjacentes incluem-se: a desregulação da secreção da insulina e a diminuição da sensibilidade periférica à insulina (resistência à insulina) (Ostenson, 2001).

Múltiplos estudos têm demonstrado que a secreção de insulina está alterada na diabetes tipo 2, tendo sido bem caracterizada a evolução da disfunção celular β (DeFronzo,1997; Polonsky,1996). No início da história natural desta forma de diabetes, apesar da resistência à insulina estar bem estabelecida, a glicemia permanece normal devido a um aumento compensatório na secreção insulínica (Bajaj & DeFronzo, 2003).

Estima-se mesmo que na população “normal” (com normal tolerância à glicose) cerca de um quarto seja resistente à acção da insulina (Diamond, 1995; Reaven,1988). Nestas pessoas, que mantêm células β normofuncionantes, o pâncreas consegue detectar essa resistência à insulina e ajustar o seu grau de secreção desta hormona de forma a manter uma normal tolerância à glicose (Bajaj & DeFronzo, 2003).

Em pacientes com diabetes tipo 2, a concentração de insulina plasmática em jejum encontra-se invariavelmente normal ou aumentada (Polonsky,1996) assim como a secreção de insulina basal, estimada pelo estudo da cinética de peptídeo C (Faber et al, 1978). Nestes pacientes, com o aumento da concentração da glicose plasmática para valores de 80 até 140 mg/dL, a concentração de insulina no plasma aumenta progressivamente, chegando a valores 2-2,5 vezes superiores aos de indivíduos-controlo não diabéticos, isto apesar dos ajustamentos para a idade e peso. Pode-se interpretar este aumento progressivo do nível de insulina como uma resposta adaptativa pancreática para compensar a progressiva deterioração da homeostasia glicémica. Contudo, quando a glicemia em jejum é superior a

140mg/dl, a célula β não consegue manter a elevada taxa de secreção de insulina e a concentração desta em jejum reduz drasticamente. Esta diminuição da insulina em jejum tem importantes implicações fisiológicas porque é neste momento que a produção hepática de glicose (o principal determinante da concentração da glicose em jejum), começa a elevar-se (DeFronzo et al, 1989).

Diferentes estudos têm fornecido evidências quantitativas directas que a progressão desde o estado normal para a situação de tolerância diminuída à glicose está associada com o desenvolvimento de resistência grave à acção da insulina (Weyer et al, 2000).

Na diabetes tipo 2, os principais locais de resistência à insulina são o fígado, o músculo esquelético e o tecido adiposo (DeFronzo et al, 1992; Gerich, 1998; Reaven,1995; Shulman,1999). No fígado, a resistência à insulina leva a aumento da produção de glicose após um período de jejum e a uma redução da supressão da produção de glicose após uma refeição (Ostenson, 2001).

No músculo esquelético, a resistência à insulina está associada a defeitos em múltiplos pontos pós-receptor. A insulina liga-se a um receptor da membrana celular, que é constituído por duas sub-unidades α e duas β . O número de receptores e a sua afinidade são normais ou ligeiramente diminuídos nos doentes com redução da tolerância à glicose ou diabetes tipo 2. A insulina liga-se às sub-unidades α e transmite o seu sinal às sub-unidades β que origina a fosforilação de tirosinas específicas. Isto activa uma cascata de reacções de fosforilação/desfosforilação que permite à glicose ser transportada para o interior da célula (Krentz et al, 2005).

No músculo, o transportador de glicose GLUT-4 encontra-se em vesículas no citoplasma. O GLUT-4 é um membro da família de transportadores da glicose, dos quais nem todos são regulados pela insulina. Estas vesículas são transferidas para a superfície celular e inseridas na membrana em resposta à acção da insulina. Logo que o GLUT-4 é activado pela sua inserção na membrana, a glicose é transportada para a célula e fosforilada pela hexoquinase II em glicose-6-fosfato (Shulman, 2000). Por seu turno a glicose-6-fosfato é oxidada ou convertida em glicogénio. Com excepção

de casos raros de resistência extrema à insulina, é difícil a determinação de quais destes defeitos são os principais responsáveis pelas formas mais comuns de resistência à insulina (Krentz, 2005). No entanto existem outras formas de transporte de glicose independentes da acção da insulina e que pode ser estimulada por vários estímulos, incluindo pela actividade física.

2.3. OUTRAS FORMAS DE DIABETES

Para além dos tipos de diabetes descritos anteriormente, diversos processos etiopatogénicos distintos podem condicionar formas menos comuns desta patologia.

Várias formas de diabetes estão associadas a defeitos monogénicos na função das células β . Geralmente são caracterizadas por aparecimento de hiperglicemia em idade precoce (geralmente antes dos 25 anos). Esta forma de diabetes é geralmente denominada como tipo MODY (“maturity onset diabetes of the young”) e é caracterizada por diminuição da secreção de insulina com um mínimo ou nenhum defeito na acção desta (ADA, 2005).

Existem causas incomuns desta patologia que resultam de anomalias geneticamente determinadas da acção da insulina. As anomalias metabólicas associadas a mutações do receptor de insulina são um exemplo desta forma de diabetes (ADA, 2005).

Múltiplos síndromes genéticos, nomeadamente patologias cromossómicas como a síndrome de Down, síndrome de Klinefelter ou a síndrome de Turner, são acompanhadas por um aumento da incidência de diabetes *mellitus*. (ADA, 2005).

Qualquer patologia que atinja difusamente e extensamente o pâncreas (pancreatite, trauma, infecção, pancreatectomia ou carcinoma pancreático) podem também causar diabetes (ADA, 2005).

Várias hormonas (por exemplo, a hormona de crescimento, o cortisol, o glucagina ou a adrenalina) antagonizam a acção da insulina. Concentrações

excessivas dessas hormonas (por exemplo, acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, respectivamente) podem igualmente ser uma causar este distúrbio (ADA, 2005).

Muitos fármacos podem prejudicar a acção da insulina. Esses fármacos, por si só, poderão não causar diabetes, mas podem precipitar o seu aparecimento em indivíduos com algum grau de resistência periférica à insulina (ADA, 2005).

Certos vírus (como o da rubéola, o coxsackie B, o citomegalovírus ou o adenovírus) têm sido associados à destruição de células β em indivíduos geneticamente predispostos, com consequente perda da produção de insulina (ADA, 2005).

Outras formas incomuns de diabetes são mediadas imunologicamente. A síndrome do “homem-rígido” é uma doença auto-imune do sistema nervoso central, caracterizada pela rigidez dos músculos axiais com espasmos dolorosos. Os pacientes geralmente têm altos títulos de auto-anticorpos GAD, e aproximadamente um terço acaba por desenvolver diabetes. Anticorpos anti-receptor de insulina são ocasionalmente encontrados em pacientes com lúpus eritematoso sistémico ou outras doenças auto-imunes (ADA, 2005).

Outro tipo é a diabetes gestacional, que é definida como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou diagnóstico durante a gravidez. A definição aplica-se independentemente se o tratamento consistir em insulina ou apenas em modificação da dieta, ou se a condição se resolve ou persiste após a gravidez. (ADA, 2005).

2.4. DIAGNÓSTICO DA DIABETES

Os critérios actuais para o diagnóstico da diabetes, segundo a ADA (2009), em adultos não gestantes, incluem:

- Glicemia plasmática em jejum $\geq 126\text{mg/dl}$ ($7,0\text{mmol/l}$), sendo o jejum definido pela ausência de ingestão calórica por, pelo menos, 8h.

OU

- Sintomas de hiperglicemia e uma medição aleatória da glicose plasmática $\geq 200\text{mg/dl}$ ($11,1\text{ mmol/l}$). Aleatória é definida como qualquer hora do dia sem ter em conta o tempo desde a última refeição. Os sintomas clássicos da hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicável.

OU

- A glicose plasmática ser $\geq 200\text{mg/dl}$ ($11,1\text{mmol/l}$) após duas horas durante um TTGO (teste de tolerância à glicose oral). O teste deve ser realizado conforme descrito pela Organização Mundial de Saúde (1999), usando uma carga de glicose, contendo o equivalente a 75-g de glicose anidra dissolvida em água. Na ausência de hiperglicemia inequívoca, estes critérios devem ser confirmados por testes repetidos num dia diferente.

O “Expert Committee” (1997, 2003) reconhece agora a existência de um grupo intermediário de indivíduos cujos níveis de glicemia, embora não satisfaçam os critérios de diabetes, são, no entanto, demasiado elevados para serem considerados normais.

Pacientes com alteração da glicemia em jejum (diagnóstico através da glicemia plasmática em jejum) e/ou com diminuição da tolerância à glicose (diagnóstico através do teste da tolerância à glicose oral) são referidos como tendo "pré-diabetes", indicando um risco relativamente elevado para o desenvolvimento da diabetes (ADA, 2005). Estas situações são definidas laboratorialmente por:

- Alteração da glicemia em jejum: glicemia plasmática compreendida entre 100 mg/dl ($5,6\text{ mmol/l}$) e 125 mg/dl ($6,9\text{mmol/l}$)
- Diminuição da tolerância à glicose: após 2h - glicose plasmática compreendida entre 140mg/dl ($7,8\text{mmol/L}$) e 199 mg/dl ($11,0\text{mmol/l}$) (ADA, 2009)

2.5. EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES E SUAS COMPLICAÇÕES

A diabetes é neste momento, a nível global, uma das doenças não infecciosas mais comuns. É a quarta ou quinta causa de morte na maioria dos países desenvolvidos e existem evidências que é epidémica em muitos países em desenvolvimento e recém industrializados. Estima-se que, a nível mundial, cerca de 194 milhões de pessoas, ou 5,1% da população adulta, tenha diabetes e que em 2025 este número atinja os 333 milhões, afectando 6,3% da população adulta a nível mundial (International Diabetes Federation [IDF], 2003)

Desta forma a diabetes *mellitus* constitui um dos mais desafiantes problemas de saúde deste século. Além da diabetes, a diminuição da tolerância à glicose também é preocupante não só pela sua associação com a incidência de diabetes como pela conexão com o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Apesar do alto risco de progressão para a diabetes tipo 2 em indivíduos com diminuição da tolerância à glicose esta não é inevitável. No entanto, espera-se que cerca de 70% destes indivíduos acabe por evoluir para a diabetes tipo 2 (IDF, 2003).

A diabetes tipo 2 representa cerca de 85 a 95% de todos os casos de diabetes em países desenvolvidos (Organização Mundial de Saúde, 1994), sendo esta percentagem ainda mais alta nos países em desenvolvimento. A diabetes tipo 2 é agora um comum e grave problema de saúde global, que, na maioria dos países, tem evoluído em associação com as rápidas mudanças culturais e sociais, tais como o envelhecimento da população, o aumento da urbanização, as mudanças dietéticas, o sedentarismo e o estilo de vida pouco saudáveis (IDF, 2003).

Ao longo dos últimos 30 anos desenvolveu-se uma alteração da percepção sobre a diabetes tipo 2, passando de uma doença relativamente pouco importante, associada ao envelhecimento, para aquela que é

actualmente considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade prematura a nível global (IDF, 2003).

Na diabetes *mellitus*, para além das complicações metabólicas agudas (cetoacidose, coma hiperosmolar não cetónico, acidose láctica e hipoglicemia), a elevação crónica da glicemia sanguínea conduz a lesões tecidulares e conseqüente à doença, muitas vezes grave. O mecanismo que leva a estas complicações é complexo e ainda não completamente compreendido, mas sabe-se que envolve os efeitos tóxicos directos da glicemia elevada, juntamente com o impacto da pressão arterial elevada, da dislipidemia e de alterações microvasculares tanto funcionais como estruturais (IDF, 2003).

As manifestações clínicas tardias da diabetes *mellitus* incluem uma série de alterações patológicas que envolvem os pequenos e os grandes vasos sanguíneos, os nervos cranianos e periféricos, a pele e as estruturas oculares. Estas lesões associam-se à hipertensão, insuficiência renal, cegueira, neuropatia autonómica e periférica, isquemia dos membros inferiores (por vezes com necessidade de amputação), enfarte do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais. Na diabetes tipo 1, até 40% dos pacientes atingem o estágio terminal de insuficiência renal, em comparação com menos de 20% dos pacientes com diabetes tipo 2. Quanto à retinopatia proliferativa, desenvolve-se em ambos os tipos de diabetes, mas tem uma prevalência ligeiramente superior nos pacientes com diabetes tipo 1 (25% após 15 anos de duração da doença). Na diabetes tipo 1, as complicações relacionadas com insuficiência renal terminal são as principais causas de morte, enquanto na diabetes tipo 2 existe uma maior propensão a doença macrovascular, de tal forma que os enfartes agudos do miocárdio e os acidentes vasculares cerebrais são as principais causas de mortalidade (Lawrence et al, 2002).

3. BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA PREVENÇÃO E CONTROLO DA DIABETES TIPO 2

3.1. ACTIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO FÍSICA E DIABETES TIPO 2

Existem fortes evidências actualmente que apoiam o conceito de que os hábitos sedentários e a baixa aptidão cardio-respiratória estão envolvidos em diversos aspectos da progressão desde uma situação de normal metabolismo da glicose até à diabetes tipo 2 (Albrigh et al, 2000; Grundy et al, 2002; Redberg et al, 2002).

Um dos primeiros estudos observacionais de grandes dimensões foi conduzido por Helmrigh et al (1991). Neste, 5990 ex-alunos do sexo masculino da Universidade da Pensilvânia, com idades entre os 39-68 anos, foram seguidos durante uma média de 14 anos, durante os quais foram diagnosticados 202 casos de diabetes. Após o ajuste para a idade, índice de massa corporal (IMC), hipertensão arterial e história familiar de diabetes, os investigadores observaram, em média, uma diminuição do risco de desenvolvimento de diabetes de 6% por cada 500 kcal / semana de actividade física descrita durante os tempos de lazer ($P < 0,01$).

Manson et al. (1991) estudaram a actividade física e o risco de diabetes em mais de 80.000 enfermeiras norte-americanas, com idades entre os 34-59 anos que foram seguidas durante 8 anos, tendo sido observados 1303 novos casos de diabetes. As mulheres que afirmaram realizar pelo menos uma vez por semana exercício físico vigoroso apresentaram uma diminuição do risco de desenvolver diabetes de 33% em comparação com mulheres que afirmaram não realizar exercício. O posterior ajustamento para o IMC e outros potenciais factores de confusão não eliminou a associação inversa significativa entre a actividade física e a incidência de diabetes. Manson et al. (1992) relataram resultados idênticos em perto de 21.271 médicos norte-americanos do sexo masculino com idades entre os 40-84 anos.

Uma multiplicidade de outros estudos, quer observacionais quer

experimentais, (Carnethon et al, 2003; Folsom et al, 2000; Hsia et al, 2005; Hu et al, 2001; Hu et al, 2004; Knowler et al, 2002; Lynch et al, 1996; Sawada et al, 2003; Tuemilehto et al, 2001; Wannamethee et al, 2000; Wei et al, 1999; Weinstein, 2004) suportam igualmente a convicção de que um estilo de vida activo e saudável previne a desregulação precoce da homeostasia da glicose e atrasa substancialmente a progressão para um estado de descontrolo glicémico e para diabetes estabelecida (LaMonte et al, 2006).

3.2. EXERCÍCIO FÍSICO E A PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DIMINUIÇÃO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE PARA DIABETES TIPO

2

A resistência à insulina provoca diminuição da tolerância à glicose. Das pessoas com diminuição da tolerância à glicose, 40% desenvolvem diabetes no espaço de 5-10 anos, algumas permanecem resistentes à insulina, enquanto que outras, recuperarão a normal tolerância à glicose. A frequência de outros factores de risco cardiovascular como por exemplo o excesso de peso, hipertensão e dislipidemia, é elevada em pacientes com diminuição da tolerância à glicose (Kannel & McGee, 1979; Goldbourt et al., 1993; Stamler et al., 1993). Além disso, a tolerância à glicose está associada por si só a uma alta prevalência de doença coronária (Pedersen & Saltin, 2005).

Poucos estudos estudaram o efeito isolado do treino sobre a prevenção da diabetes em pacientes com diminuição da tolerância à glicose, contudo existem fortes evidências para um efeito benéfico do treino combinado com modificação dietética.

Um estudo levado a cabo por Pan et al. (1997) , subdividiu 577 sujeitos com diminuição da tolerância à glicose em quatro grupos: dieta, exercício físico, exercício físico e dieta e controle, seguindo-os por 6 anos. O risco de diabetes foi reduzido em 31% no grupo de dieta, em 46% no grupo de exercício e em 42% no grupo dieta e exercício.

Eriksson & Lindgarde (1998), estudaram 6.956 homens com idade média de 48 anos, que foram submetidos a exames laboratoriais. Os sujeitos com diminuição da tolerância à glicose foram subdivididos em 2 grupos: 1º grupo -

dieta + exercício (5288 pessoas); 2º grupo - tratamento de rotina (5135 pessoas) tendo estes sido seguidos durante 12 anos. A taxa de mortalidade no grupo 1 foi igual à do grupo com normal tolerância à glicose (6,5% vs 6,2%) e significativamente menor do que no grupo submetido exclusivamente a tratamento de rotina (6,5% vs 14%).

Tuomilehto et al. (2001) distribuíram aleatoriamente 522 sujeitos com excesso de peso e com diminuição da tolerância à glicose, formando um grupo que combinou exercício físico com intervenção dietética e um outro grupo de controlo. Os participantes foram seguidos durante 3,2 anos. O risco de diabetes tipo 2 foi reduzido em 58% no grupo intervencionado.

Também Knowler et al. (2002) distribuiu aleatoriamente 3234 sujeitos com diminuição da tolerância à glicose para três grupos: um submetido a tratamento com metformina (fármaco antidiabético de administração oral), outro a modificação do estilo de vida que implicava mudanças dietéticas e pelo menos 150 minutos de exercício físico por semana e um último grupo a submetido a “tratamento” com um placebo. Estes foram acompanhados por 2,8 anos. A modificação do estilo de vida reduziu o risco de diabetes tipo 2 em 58%. A redução foi semelhante à observável no estudo de Tuomilehto et al. (2001), enquanto que no grupo submetido ao tratamento com metformina, apenas se reduziu o risco de diabetes em 31%.

Considerando o conjunto destes estudos clínicos, pode-se concluir que há evidências que apoiam fortemente a hipótese de que o exercício físico pode prevenir, ou pelo menos atrasar, a ocorrência de diabetes na população de risco com redução da tolerância à glicose oral.

3.3. EXERCÍCIO FÍSICO NA DIABETES TIPO 2

Desde há muitos anos que o exercício, juntamente com a dieta e a terapêutica farmacológica, é considerado um pilar fundamental do tratamento da diabetes tipo 2 (Joslin et al, 1959). A actividade física regular é geralmente recomendada, uma vez que pode ter efeitos benéficos sobre os factores metabólicos de risco para o desenvolvimento das complicações da diabetes

(ADA,1997). O baixo custo da prática física, juntamente com a sua natureza não farmacológica aumentam ainda mais a sua utilidade terapêutica. Dois dos principais objectivos do tratamento da diabetes são reduzir a hiperglicemia e a massa gorda. A hiperglicemia crónica está associada a significativas complicações a longo prazo, especialmente danos nos rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos (Yki-Yarvinen, 1998). A obesidade, especialmente a obesidade abdominal, está associada com resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão (Després, 1997; Bouchard et al, 1994). Estas anomalias são fortes factores de risco cardiovasculares, e, tal como referido anteriormente, o seu agrupamento num indivíduo é normalmente denominado de síndrome metabólica (Grundy, 1998). O exercício físico regular em indivíduos não-diabéticos tem efeitos benéficos em praticamente todos os diferentes componentes desta síndrome (Després, 1997; Després et al, 1994; Eriksson et al, 1997).

Uma meta-análise publicada por Boule et al (2001), examinou o efeito no controlo glicémico de pelo menos 8 semanas de treino físico, tendo incluído 14 ensaios clínicos controlados. Após a intervenção, observaram-se níveis inferiores de Hemoglobina (Hb) A1c nos grupos de exercício do que nos grupos de controle (7,65% vs 8,31%; diferença média ponderada de 0,66%). O valor da Hb A1c reflecte a concentração de glicose plasmática nos últimos 2 a 3 meses, e a sua redução absoluta em 1% está associada com um decréscimo de 15% a 20% de complicações cardiovasculares *major* (Bouchard et al, 1994) e a uma redução de 37% nas complicações microvasculares (Grundy, 1998).

No trabalho de Boule et al (2001), as 8 semanas de treino físico não revelaram qualquer efeito sobre a massa corporal. Existem várias explicações possíveis: o período de treino foi relativamente curto, os pacientes compensaram o consumo de energia incrementando excessivamente a ingestão calórica ou os pacientes compensaram a perda de massa adiposa com o aumento de massa magra. Há motivos para crer que a última explicação é provável, uma vez que pessoas inactivas que começam a exercitar-se aumentam primariamente a sua massa corporal magra (Brooks et al., 1995;

Foxx & Keteyian, 1998). Parecendo comprovar esta teoria, um dos estudos incluídos na meta-análise investigou a gordura abdominal por meio de ressonância magnética (RM) (Mourier et al., 1997). O programa de treino aeróbio utilizado (bicicleta durante 45 min, duas vezes por semana e exercício intermitente uma vez por semana durante 2 meses) reduziu o tecido adiposo subcutâneo abdominal (227.3-186.7 cm²; P<0.05) e o tecido adiposo visceral (156.1-80.4 cm²; P<0.05), mas não teve qualquer efeito sobre o peso corporal.

Existem portanto, evidências que o treino é uma intervenção terapêutica eficaz para aumentar a acção da insulina no músculo esquelético de indivíduos obesos e resistentes à insulina. Os mecanismos moleculares que explicam o incremento de captação de glicose com o treino tem sido atribuídos ao aumento da expressão/actividade das principais proteínas de sinalização envolvidas na regulação da absorção e do metabolismo da glicose no músculo esquelético (Hawley & Lessard, 2008). Estes incluem um aumento da sinalização pós-receptor insulínico (Dela et al., 1993); do mRNA e proteína GLUT4 (Dela et al., 1994); da actividade da glicogénio sintetase (Ebeling et al., 1993); da actividade da hexoquinase (Coggan et al. 1993); libertação diminuída/aumento da eliminação dos ácidos gordos livres (Ivy et al., 1999); melhoria da função das células β (Dela et al., 2004) e a um incremento do influxo de glicose para os músculos devido a uma melhoria da capilarização e da circulação sanguínea a este nível (Saltin et al., 1977; Mandroukas et al., 1984). O treino de força parece aumentar o influxo celular de glicose mediado pela insulina, a quantidade do transportador GLUT 4 e a sinalização da insulina no músculo esquelético de diabéticos tipo 2 (Holten et al., 2004).

O exercício físico aumenta ainda o fluxo sanguíneo e, portanto, a tensão de cisalhamento na parede vascular, que parece ser um estímulo para a síntese endotelial de óxido nítrico, o qual induz relaxamento do músculo liso e vasodilatação (McAllister et al., 1995). Crê-se que o efeito anti-hipertensivo em indivíduos treinados, seja mediado pela reduzida vasoconstrição mediada pelo sistema simpático. O treino físico supervisionado reduz ainda a quantidade da

lipoproteína de baixa densidade (VLDL) em pessoas com diabetes tipo 2 (Alam et al., 2004).

4. EXERCÍCIO FÍSICO E DIABETES TIPO 2

4.1. TREINO AERÓBIO VS. TREINO DE FORÇA

O exercício aeróbio é definido por uma actividade rítmica, repetida e com movimentos contínuos dos grandes grupos musculares realizados por, pelo menos, 10 minutos. Alguns exemplos deste tipo de exercício incluem caminhadas, ciclismo, corrida, natação contínua, hidroginástica, e muitos outros desportos. Quando realizados com intensidade e frequência suficientes, este tipo de exercício aumenta a aptidão cardio-respiratória. A intensidade do exercício aeróbio pode ser descrita como moderada quando se encontra entre os 40-60% VO_2 max. (50-70% da frequência cardíaca máxima) e como de alta intensidade quando se encontra acima dos 60% VO_2 max. (>70% da frequência cardíaca máxima) (Sigal et al, 2004).

O exercício aeróbio prolongado demonstrou melhorar a sensibilidade à insulina tanto em indivíduos jovens (Dela et al, 1992), como em idosos (Kahn et al, 1990) quer sejam ou não resistentes à insulina (Dela e tal, 1995; Dela et al, 1994; Perseghin et al, 1996). Este aspecto encontra-se igualmente sustentado pela referida meta-análise levada a cabo por Boulé et al (2001), que demonstrou de forma significativa os efeitos benéficos do exercício aeróbio no controle glicémico, independentemente da perda de peso.

Boule et al (2003) realizaram uma outra meta-análise explorando a relação entre a intensidade do exercício, o volume de exercício, a mudança na aptidão cardio-respiratória e na mudança da Hb A1c. Esta análise foi restrita a estudos de exercício aeróbio em que o VO_2 foi directamente avaliado ou estimado a partir de um teste de esforço máximo utilizando uma equação validada. As intensidades do exercício variaram entre aproximadamente 50% do VO_2 max até intensidades >75% do VO_2 max. O volume de exercício variou entre 8,75-24,75 e horas/semana. O trabalho revelou um aumento de 11,8% no VO_2 max nos grupos de exercício em comparação com uma diminuição de 1% nos grupos controlo. A intensidade do exercício demonstrou um carácter predictor nas diferenças dos valores de Hb A1c após-intervenção de forma

mais adequada do que o volume de exercício. Portanto, o maior efeito do exercício na Hb A1c (diferença absoluta média da Hb A1c pós-intervenção de 1,5% entre o grupo de exercício e o grupo de controlo), foi demonstrado no estudo em que foi aplicada a maior intensidade de exercício (Mourier e tal, 1997). Neste estudo, os sujeitos exercitaram-se a uma intensidade de 75% do VO₂ max., com períodos intercalados de intensidade ainda superior, durante 55 minutos por semana. O VO₂ max. aumentou 41% no grupo de exercício *versus* 1% no grupo de controlo. A avaliação através de ressonância magnética demonstrou um declínio de 48% da gordura visceral abdominal e de 18% da gordura subcutânea abdominal no grupo de exercício deste estudo, valores substancialmente superiores do que os observados normalmente em estudos relacionados com o exercício, o que se torna surpreendente tendo em conta os gastos energéticos totais do exercício serem relativamente moderados. Esta meta-análise apoia a indicação da prática de exercício aeróbio de alta intensidade como meio adequado para que pessoas com diabetes tipo 2 melhorem os seus níveis de Hb A1c.

O exercício de força é definido por prática de actividades que utilizam a força muscular para mover um peso ou trabalhar contra uma carga resistiva. Alguns exemplos incluem exercícios de levantamento de peso e utilização de máquinas de pesos. Quando realizado com regularidade e intensidade moderada a alta, este tipo de exercício aumenta a aptidão muscular (Sigal et al, 2004).

A intensidade do exercício de força pode ser descrita como alta se a resistência for $\geq 75\%$ do máximo que pode ser levantado de uma única repetição ($\geq 75\%$ de 1-RM (repetição máxima) e moderada se a resistência se encontra entre 50-74% de 1-RM (Sigal et al, 2004).

As evidências mais significativas da importância do exercício de força em diabéticos tipo 2 são-nos fornecidas por dois ensaios clínicos (Dunstan et al, 2002; Castaneda et al, 2002). Em ambos os estudos, a média de idades dos participantes foi de 66 anos e o regime de treino envolveu múltiplos exercícios de alta intensidade (3 séries, 3 vezes/semana). Nestes a Hb A1c declinou 1,1-

1,2% nos indivíduos sujeitos ao treino de força em contraste com mudanças não significativas no grupo de controlo. Um destes estudos teve uma segunda fase (7-12 meses) na qual o treino foi efectuado no domicílio ao invés de ser praticado numa instituição (Dunstan et al, 2005). As mudanças na composição corporal foram mantidas, mas a intensidade e a adesão ao exercício foram inferiores às registadas nos primeiros 6 meses e a diferença da Hb A1c entre os grupos não foi significativa. Noutros estudos publicados sobre a aplicação de exercício de força em diabéticos tipo 2, os participantes utilizaram regimes do exercício menos intensos (Dunstan et al, 1998; Honkola et al, 1997; Ishii et al, 1998; Maiorana et al, 2002; Cuff et al, 2003; Eriksson, 1997). Todos demonstraram efeitos benéficos, mas com menor expressão do que nos estudos de Dunstan et al. (2002) e Castaneda et al. (2002).

Para além da redução do grau de perda de massa muscular com o envelhecimento, o treino de força melhora ainda a força muscular e a capacidade funcional, permitindo assim um estilo de vida mais saudável e mais activo. Alguns estudos relatam mesmo benefícios superiores do treino de força face ao aeróbio no controle glicémico e na sensibilidade à insulina em doentes com diabetes de longa duração (Cauza, 2005).

O aumento da intensidade de exercício de força através do aumento do número de séries pode produzir os maiores benefícios e pode ser apropriado para certos indivíduos (Sigal et al, 2004).

Num outro ensaio clínico levado a cabo por Sigal et al (2007) com 251 adultos com diabetes tipo 2, foram comparados os efeitos do treino aeróbio, do treino de força e de ambos os tipos de treino nos valores da Hb A1c, tendo-se chegado à conclusão que tanto o treino aeróbio como o treino de força isoladamente melhoram o controlo glicémico, mas que as melhorias são maximizadas através do efeito combinado dos dois tipos de exercício.

Como tal, está firmemente estabelecido que tanto o treino aeróbio como o treino de força podem ser aplicados para melhorar o controlo metabólico e qualidade de vida em indivíduos com diabetes tipo 2 (Snowling, 2006).

4.2. PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO

4.2.1. EXERCÍCIO AERÓBIO

A quantidade e intensidade do exercício aeróbio recomendado variam de acordo com os objetivos.

Para melhorar o controlo glicémico (Boulé et al, 2001,2003), auxiliar na manutenção do peso e reduzir o risco de doenças cardiovasculares (Wei et al, 2000; Hu et al, 2001) é recomendada a prática de pelo menos 150 minutos/semana de exercício físico aeróbio de intensidade moderada (40-60% de VO₂ max. ou 50-70% da frequência cardíaca máxima) e/ou, de pelo menos 90 minutos/semana de exercício aeróbio vigoroso (>60% do VO₂ max. ou >70% da frequência cardíaca máxima). O exercício físico deve ser distribuído por pelo menos 3 dias por semana e sem que se excedam mais de 2 dias consecutivos sem exercício físico (Boulé et al, 2001,2003).

A prática de ≥ 4 h / semana de exercício (aeróbio e/ou de força) moderado a vigoroso está associada a maior redução do risco de doenças cardiovasculares em comparação com volumes mais baixos de exercício (Hu et al, 2001).

Para a manutenção a longo prazo de uma perda de peso significativa (≥ 13.6 kg), é considerado útil maior volume de exercício (7 h/semana de exercício físico aeróbio moderado a vigoroso) (Weinsie et al, 2002; Saris et al, 2003; Klem et al, 1997). Em pessoas com diminuição da tolerância à glicose, um programa de controlo do peso é recomendado para além de pelo menos 150 minutos/semana de actividade física moderada a vigorosa (Tuomilehto et al, 2001; DPP,2002; Lindstrom et al, 2003).

4.2.2. EXERCÍCIO DE FORÇA

A fase inicial no treino de força deve dar tempo para que ocorra uma adequada adaptação músculo-esquelética e para que ocorra aprendizagem de

uma boa técnica, reduzindo assim o potencial de dor muscular excessiva e ou de lesões musculares. A carga inicial deve ser fixada num nível moderado, permitindo atingir o intervalo de esforço prescrito, sem grandes dificuldades. Este aspecto é particularmente importante para pacientes com doenças cardiovasculares (Williams et al, 2007).

Na ausência de contra-indicações, os doentes com diabetes tipo 2, devem realizar exercício de força 3 vezes por semana, solicitando um número elevado de grandes grupos musculares, progredindo para 3 séries de 8 a 10 repetições de cada exercício (Dunstan et al, 2002; Castaneda et al, 2002).

Para garantir que os exercícios de força são realizados correctamente, maximizando os benefícios para a saúde e minimizando o risco de lesões é recomendado uma supervisão inicial e reavaliações periódicas por um especialista qualificado (Dunstan et al, 2002; Castaneda et al, 2002).

4.3. EXERCÍCIO NA PRESENÇA DE COMPLICAÇÕES ESPECÍFICAS DA DIABETES TIPO 2

4.3.1. HIPERGLICEMIA

Quando as pessoas com diabetes são privados de insulina durante um determinado período de tempo, podem entrar em cetose, podendo o exercício, neste cenário, piorar a hiperglicemia e a referida acidose (Berger et al, 1977). Portanto, a actividade vigorosa deve ser evitada na presença de cetose. No entanto, não é necessário adiar o exercício simplesmente devido a presença de hiperglicemia, desde que o paciente se sinta bem e não existam corpos cetónicos na urina ou no sangue (ADA, 2009).

4.3.2. HIPOGLICEMIA

Os doentes que tomam insulina ou indutores da sua secreção, devem medir a glicemia capilar antes, depois e várias horas após terminar a sessão de

exercício físico, pelo menos até que adquiram familiaridade com a sua resposta glicémica habitual às diferentes actividades. Para aqueles que demonstram tendência para a hipoglicemia durante ou após o exercício, várias estratégias podem ser utilizadas: as doses de insulina ou de fármacos indutores da sua secreção podem ser reduzidas antes das sessões de exercício físico, podem-se ingerir (antes ou durante o exercício físico), doses extras de hidratos de carbono ou mesmo recorrer conjuntamente a ambas as estratégias (Sigal et al, 2006). Nestes indivíduos, deverá existir um acréscimo na ingestão de hidratos de carbono se os níveis de glicose pré-exercício forem $<100\text{mg/dl}$ ($5,6\text{mmol/l}$) (ADA, 2004; Berger et al, 2002). A ocorrência de hipoglicemia é rara em indivíduos que não tomam insulina ou indutores da sua secreção, não se recomendando, geralmente, qualquer medida preventiva para esta complicação neste grupo de diabéticos (ADA, 2009).

4.3.3. RETINOPATIA

Na presença de retinopatia diabética proliferativa, ou de retinopatia diabética não proliferativa grave, o exercício aeróbio ou de força vigorosos podem ser contra-indicados devido ao risco de provocarem hemorragia vítrea ou descolamento da retina (Aiello et al, 2002).

4.3.4. NEUROPATIA PERIFÉRICA

A sensibilidade dolorosa reduzida nas extremidades, resulta num aumento do risco de desenvolvimento de úlceras cutâneas, infecções e de artropatia de Charcot. Portanto, na presença de neuropatia periférica grave, pode ser aconselhável propor actividades sem carga sobre os membros inferiores, tais como a natação, o ciclismo ou exercícios de braços (Vinik & Erbas, 2002; Levin, 2002).

4.3.5. NEUROPATIA AUTONÓMICA

A neuropatia autonómica pode aumentar o risco de lesões ou efeitos

adversos induzidos pelo exercício através de diferentes mecanismos: diminuição da resposta cardíaca ao exercício; hipotensão postural; desregulação da termorregulação; perturbação da visão nocturna devido à reacção pupilar prejudicada ou absorção imprevisível de hidratos de carbono devido a gastroparesia, predispondo a episódios hipoglicémicos (Vinik & Erbas, 2002). A neuropatia autonómica está também fortemente associada a doenças cardiovasculares (Wackers et al, 2004; Valensi et al, 2001) pelo que devem ser submetidos a estudo cardíaco antes do início de actividade física mais intensa do que aquela à qual estão rotinados (ADA, 2009).

4.3.6. ALBUMINURIA E NEFROPATIA

A actividade física pode aumentar agudamente a excreção proteica urinária. Contudo, não há evidências que o exercício vigoroso aumente a taxa de progressão da doença renal diabética e provavelmente não são necessárias quaisquer tipos de restrições específicas à prática de exercício em pessoas com doença renal diabética (Mogensen et al, 2002).

5. CONCLUSÕES

O exercício físico, através da capacidade que demonstra na modulação glicémica, apresenta-se actualmente como um dos protagonistas principais quer na prevenção quer no tratamento da diabetes *mellitus*.

Uma multiplicidade de estudos, quer observacionais quer experimentais, demonstraram de forma inequívoca que a prática de exercício físico apresenta uma relação inversa relativamente à probabilidade de progressão desde uma situação de normal metabolismo da glicose para uma situação de diabetes tipo 2.

Das pessoas com diminuição da tolerância à glicose (“pré-diabetes”), 40% desenvolvem diabetes no período de 5-10 anos, enquanto algumas permanecem resistentes à insulina e outras recuperaram a normal tolerância à glicose. Também nesta sub-população, existem fortes evidências de que a prática de exercício está associada a uma redução da taxa de progressão para diabetes tipo 2.

Nos doentes com diabetes tipo 2 já estabelecida, o processo terapêutico assenta em três pilares fundamentais: utilização de fármacos, modulação dos hábitos dietéticos e prática de exercício físico.

Os mecanismos moleculares que explicam o incremento de captação de glicose com o treino tem sido atribuídos essencialmente, mas não exclusivamente, à expressão / actividade aumentadas das principais proteínas de sinalização envolvidas na regulação da absorção e do metabolismo da glicose no músculo esquelético.

Uma série de meta-análises sobre a bibliografia disponível demonstraram que o exercício físico tem um efeito estatisticamente e clinicamente significativo sobre os valores da Hb A1c, sendo este efeito independente de eventuais modificações no índice de massa corporal, com conseqüente decréscimo quer

das complicações cardiovasculares *major* quer das complicações microvasculares.

Actualmente começam a ser reconhecidas uma série de especificidades no que diz respeito à relação entre a quantidade/qualidade de exercício e os efeitos que este tem na regulação glicémica.

Com base num conjunto de estudos consistentes, parece estabelecido que tanto o treino aeróbio como o treino de força podem ser utilizados para melhorar o controlo metabólico e qualidade de vida em indivíduos com diabetes tipo 2.

O exercício de força, para além de otimizar o perfil glicémico de uma forma pelo menos igual à do exercício aeróbio, permite reduzir o grau de perda de massa muscular com o envelhecimento, melhorar a força muscular e a capacidade funcional, permitindo assim um estilo de vida mais activo.

De forma ainda mais interessante um estudo recente de Sigal et al (2007) demonstrou que embora isoladamente o treino aeróbio e de força melhorem o controlo glicémico, as melhorias são maximizadas através do efeito combinado dos dois tipos de exercício.

Os diferentes trabalhos demonstraram ainda que quanto maior a intensidade do exercício (independentemente de ser exercício aeróbio ou de força), maiores serão os benefícios sobre o perfil glicémico.

Partindo destes pressupostos são actualmente aceites uma série de orientações para a prática de exercício físico nos doentes com diabetes *mellitus* de tipo 2 que apontam para uma ideal associação do exercício físico aeróbio e de força na intensidade mais elevada que o contexto patológico específico do doente permitir.

Algumas das complicações da diabetes obrigam a uma modulação do plano de treino. Nos doentes que demonstram tendência para a hipoglicemia durante ou após o exercício podem ser utilizadas várias estratégias: redução das doses de insulina ou de fármacos indutores da sua secreção antes das sessões de exercício físico, ingestão (antes ou durante o exercício físico), de

doses extras de hidratos de carbono ou uma combinação de ambas. Nos doentes com hiperglicemia não existe contra-indicação para a prática de exercício desde que não estejam numa situação de cetose. Naqueles com retinopatia diabética proliferativa ou retinopatia diabética não proliferativa grave, o exercício aeróbio ou de força podem ser aplicados, mas com intensidades apenas moderadas. Na presença de neuropatia periférica grave estão indicadas actividades sem carga sobre os membros inferiores. O risco de neuropatia autonómica leva a que todos os doentes antes do início de um plano de treinos devam ser submetido a um estudo cardíaco. A presença de nefropatia não parece ser um factor que deva limitar as características da actividade física recomendada nos restantes diabéticos sem complicações específicas.

Cabe aos profissionais de saúde, incluindo-se nestes, o professor de educação física, orientar os doentes com diabetes tipo 2 para programas de actividade física, proporcionando-lhes actividades devidamente ajustadas, com vista a minimizar os riscos e aumentar os benefícios da sua prática.

6. BIBLIOGRAFIA

Aiello, L.P., Wong, J., Cavallerano, J., Bursell, S.E., & Aiello, L.M. (2002). Retinopathy. In Ruderman, N., Devlin, J.T., & Kriska, A. (Eds.), *Handbook of Exercise in Diabetes* (pp.401-413). Alexandria: American Diabetes Association.

Alam, S., Stolinski, M., Pentecost, C., Boroujerdi, M.A., Jones, R.H., Sonksen P.H., et al. (2004). The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 688–694.

Albright, A., Franz, M., Hornsby, G., Kriska, A., Marrero, D., Ullrich, I., et al.(2000). Exercise and type 2 diabetes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32(7), 1345–1360.

American Diabetes Association.(1997). Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care*, 20(12),1908-1912.

American Diabetes Association.(2004). Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*, 27 (1), 58–62.

American Diabetes Association. (2005). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 28(1), 37-42.

American Diabetes Association. (2009). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 32 (1), 13-61.

Bajaj, M., & DeFronzo, R.A. (2003). Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *Journal of Nuclear Cardiology*, 10(3), 11-23

Berger, M. (2002). Adjustment of insulin and oral agent therapy. In Ruderman, N., Devlin, J.H., & Krisska, A. (Eds). *Handbook of Exercise in Diabetes* (pp. 365–376). Alexandria: American Diabetes Association

Berger, M., Berchtold, P., Cuppers, H.J., Drost, H., Kley, H.K, Muller, W.A., et al. (1977). Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia*, 13(4), 355–365

Bouchard, C., Shephard, R.J., & Stephens, T.E. (1992). *Physical Activity Fitness, and Health*. In Human Kinetics. *Second International Consensus Symposium, 1992*, Human Kinetics Publishers.

Boulé, N.G., Háddad, E., & Kenny, G.P. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of american medical association*, 286(10), 1218-1227. Consult. 2 Out 2009, disponível em www.jama.pt

Boulé, N.G., Kenny, G.P., Haddad, E., Wells, G.A., & Sigal, R.J. (2003). Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 46(8),1071–1081.

Brooks, G.A., Fahey, T.D., & White, T.P. (1995) *Exercise physiology: human bioenergetics and its applicatons*. Mountain View: Mayfield Publishing Company.

Cauza, E., Hanusch-Enserer, U., Strasser, B., Kostner, K., Dunky, A., & Haber, P.(2005). Strength and endurance training lead to different post exercise glucose profiles in diabetic participants using a continuous subcutaneous glucose monitoring system. *Journal of Clinical Investigation*, 35, 745–751.

Carnethon, M.R., Gidding, S.S., Nehgme, R., Sidney, S., Jacobs, D.R. Jr., & Liu, K.(2003). Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *Journal of the American Medical Association*, 290, 3092–3100.

Castaneda, C., Layne, J.E., Munoz-Orians, L., Gordon, P.L., Walsmith, J., Foldvari, M.,et al (2002). A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25,2335–2341.

Coggan, A.R., Spina, R.J., Kohrt, W.M., & Holloszy, J.O. (1993). Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men. *American Journal Physiology*, 264, 215–220.

Cuff, D.J., Meneilly, G.S., Martin, A., Ignaszewski, A., Tildesley, H.D., & Frohlich, J.J. (2003) Effective ,exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26, 2977–2982.

DeFronzo, R.A. (1997). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews*, 5, 117-269.

DeFronzo, R.A., Bonadonna, R.C. & Ferrannini, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM - a balanced overview. *Diabetes Care* 15, 317-368.

DeFronzo, R.A., Ferrannini, E., & Simonson, D.C.(1989). Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 38,387-95.

Dela, F., Handberg, A., Mikines, K.J., Vinten, J., & Galbo, H. (1993). GLUT 4 and insulin receptor binding and kinase activity in trained human muscle. *Journal Physiol*, 469, 615–624.

Dela, F., Larsen, J.J., Mikines, K.J., Ploug, T., Petersen, L.N., & Galbo H. (1995). Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM. Effects of one-legged physical training. *Diabetes*, 44, 1010–1020.

Dela, F., Mikines, K.J., von Linstow, M., Secher, N.H., & Galbo, H.(1992). Effect of training on insulin-mediated glucose uptake in human muscle. *American Journal of Physiology & Endocrinology Metabolism*, 263, 1134–1143.

Dela, F., Ploug, T., Handberg, A., Petersen, L.N., Larsen, J.J., Mikines, K.J., et al (1994). Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes - A journal Of The American Diabetes Association*, 43, 862– 865.

Després, J.P. (1997). Visceral obesity, insulin resistance, and dyslipidemia: contribution of endurance exercise training to the treatment of the plurimetabolic syndrome. *Exercise & Sports Sciences Reviews.*, 25, 271-300.

Després, J.P., & Lamarche, B. (1994). Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *Journal International Medicine*, 236, 7-22.

Diabetes Prevention Program Research Group. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 346,393–403.

Diamond, M.P., Thornton, K., Connolly-Diamond, M., Sherwin, R.S., & DeFronzo, R.A.(1995) Reciprocal variations in insulin-stimulated glucose uptake

and pancreatic insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* ,2(5),708-15.

Dunstan, D.W., Puddey, I.B., Beilin, L.J., Burke, V., Morton, A.R., & Stanton KG. (1998). Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* ,40, 53– 61.

Dunstan, D.W., Daly, R.M., Owen, N., Jolley, D., de Courten, M., Shaw, J., et al. (2002). Highintensity resistance training improves glycemic control in older persons with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25,1729–1735.

Dunstan, D.W., Daly, R.M., Owen, N., Jolley, D., Vulikh, E., Shaw, J., et al. (2005). Homebased resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28,3–9.

Eriksson, K.F., & Lindgarde F. (1998). No excess 12- year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia*, 41, 1010–1016.

Eriksson, J., Taimela, S., & Koivisto, V.A.(1997). Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 40, 125- 135.

Eriksson, J., Taimela, S., Eriksson, K., Parviainen, S., Peltonen, J., & Kujala, U. (1997). Resistance training in the treatment of non-insulindependent diabetes mellitus. *Int J Sports Med*, 18,242–246.

Ebeling, P., Bourey, R., Koranyi, L., Tuominen, J.A., Groop, L.C., Henriksson, J., et al. (1993). Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT 4) concentration, and glycogen synthase activity. *Journal of Clinical Investigation*, 92, 1623–1631.

Faber, O.K., Hagen, C., & Binder, C.,(1978). Kinetics of human connecting peptide in normal and diabetic subjects. *Journal of Clinical Investigation*, 62, 197-203.

Folsom, A.R., Kushi, L.H., & Hong CP.(2000). Physical activity and incident diabetes mellitus in postmenopausal women. *American Journal of Public Health*, 90, 134–138.

Foxx, M.L., & Keteyian, S.J. (1998). *Fox's physiological basis for exercise physiology*. New York: McGraw-Hill.

Gill, J.M., & Cooper, A.R. (2008). Physical Activity and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. *Sports Med*, 38(10), 807-824.

Goldbourt, U., Yaari, S., & Medalie, J.H. (1993). Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10, 059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology*, 82, 100–121.

Goldstein, B.J., & Muller-Wieland, D. (2008). *Diabetes Tipo 2: Principios e Práticas*. (2ª ed., vol.1). Algés: Euromédice.

Grundy, S.M.(1998). Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67, 567-572.

Grundy SM, Garber A, Goldberg R, Havas S, Holman R, Lamendola C, et al. (2002). Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group IV: lifestyle and medical management of risk factors. *Circulation* 105, 153– 158.

Hamman, R.F. (1992). Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes/Metab Rev* 8, 287-338.

Reaven, G.M. (1995). Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiology Reviews* 75, 473-486.

Hawley, J.A. & Lessard, S.J. (2008) Exercise training-Induced Improvements in insulin action. *Acta Physiology*, 192, 127-135.

Helmrich, S.P., Ragland, D.R., Leung, R.W., & Paffenbarger, R.S. Jr.(1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 325, 147–152.

Holten, M.K., Zacho, M., Gaster, M., Juel, C., Wojtaszewski, J.F., & Dela F. (2004). Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 53, 294–305.

Honkola, A., Forsen, T., & Eriksson, J. (1997). Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 34,245–248.

Hsia, J., Wu, L., Allen, C., Oberman, A., Lawson, W.E., Torrens, J., Safford, M., et al. (2005). Physical activity and diabetes risk in postmenopausal women. *American Journal of Preventive Medicine*, 28, 19–25.

Hu, G., Lindstrom, J., Valle, T.T., Eriksson, J.G., Jousilahti, P., Silventoinen, K., et al. (2004). Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med*, 164, 892–896.

Hu, F.B., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C.G., et al. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England Journal of Medicine* 345: 790–797.

International Diabetes Association. (2003). *Diabetes Atlas* (2th ed.). Brussels: International Diabetes Association.

Ishii, T, Yamakita, T., Sato, T., Tanaka, S.,& Fujii, S. (1998) Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care*, 21, 353–1355.

Joslin, E.P., Root, E.F., & White, P.(1959). *The Treatment of Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Kahn, S.E., Larson, V.G., Beard, J.C., Cain, K.C., Fellingham, G.W., Schwartz, R.S., et al. (1990) Effect of exercise on insulin action, glucose tolerance, and insulin secretion in aging. *American Journal of Physiology & Endocrinology Metabolism*, 258, 937–943.

Kannel, W.B., & McGee, D.L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease - The Framingham study. *JAMA*, 241, 2035–2038.

Klem, M.L., Wing, R.R., McGuire, M.T., Seagle, H.M., & Hill, J.O. (1997) A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66, 239 –246.

Knowler, W.C., Barrett-Connor, E., Fowler, S.E., Hamman, R.F., Lachin, J.M., Walker, E.A., et al. (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 346, 393–403.

Krentz, A. J., Lawrence, J.M., Saunders, L.K.M., & Walton, I. (2005). *Diabetes e Doença Cardiovascular*. Algés: Euromédice

LaMonte, M.J., Blair,S.N.,& Church,T.S.(2006). Physical Activity and diabetes prevention. *Journal of applied Physiology*, 99, 1205-1213

Lawrence, J.M., McPhee, S.T., & Papadakis, M.A. (2002) *Current-Medical Diagnosis & Treatment*. EUA: International Edition.

Lindstrom, J., Louheranta, A., Mannelin, M., Rastas, M., Salminen, V., Eriksson, J., et al. (2003). The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*, 26, 3230–3236.

Lynch, J., Helmrich, S.P., Lakka, T.A., Kaplan, G.A., Cohen, R.D., Salonen, R., et al. (1996). Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med*, 156, 1307–1314.

Levin, M.E. (2002). The Diabetic Foot. In Ruderman, N., Devlin, J.T., & Kriska, A. (Eds). *Handbook of Exercise in Diabetes* (pp. 385-399). Alexandria: American Diabetes Association.

Maiorana, A., O'Driscoll, G., Goodman, C., Taylor, R., & Green, D. (2002). Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 56,115–123.

Manson, J.E., Nathan, D.M., Krolewski, A.S., Stampfer, M.J., Willett, W.C., & Hennekens, C.H. (1992). A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA*, 268, 63–67.

Manson, J.E., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C., Krolewski, A.S., et al. (1991). Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*, 338, 774–778.

Mourier, A., Gautier, J.F., De Kerviler, E., Bigard, A.X., Villette, J.M., Garnier, J.P.,et al. (1997). 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*, 20, 385–391.

Mandroukas, K., Krotkiewski, M., Hedberg, M., Wroblewski, Z., Bjorntorp, P., & Grimby (1984). G. Physical training in obese women. Effects of muscle morphology, biochemistry and function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 52, 355– 361.

Williams, M.A., Haskell, W. L., Ades, P. A., Amsterdam, E.A., Bitner, B. A. Gulanick, F.M, et al. (2007). Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease. *Journal of the American heart association*, 116, 572-584.

McAllister, R.M., Hirai, T., & Musch, T.I. (1995). Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 27, 1145– 1151.

Mogensen, C.E. (2002). Nephropathy. In Ruderman, N., Devlin, J.T., & Kriska, A. (Eds.), *Handbook of Exercise in Diabetes*. Alexandria, American Diabetes Association.

Ostenson, C.G. (2001). The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiology Scandinavia*, 171, 241-247.

Pan, X.R., Li, G.W., Hu, Y.H., Wang, J.X., Yang, W.Y., An, Z.X, et al. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance - The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20, 537–544.

Pedersen, B.K. & Saltin, B. (2005). Review: Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 16(1), 3-63.

Perseghin, G., Price, T.B., Petersen, K.F., Roden, M., Cline, G.W., Gerow, K., et al. (1996). Increased glucose transport phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulinresistant subjects. *N Engl J Med*, 335, 1357–1362.

Polonsky, K.S., Sturis, J., & Bell, G.I. (1996). Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med*, 334, 777-783.

Reaven, G.M. (1988). Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 595-607.

Redberg, R.F., Greenland, P., Fuster, V., Pyorala, K., Blair, S.N., Folsom, A.R., et al. (2002). Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease, Writing Group III, risk assessment in persons with diabetes. *Circulation*, 105, 144 –152.

Saltin, B., Henriksson, J., Nygaard, E., Andersen, P., & Jansson, E. (1977). Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci*, 301, 3–29.

Saris, W.H., Blair, S.N, Van Baak, M.A, Eaton, S.B., Davies, P.S, Di Pietro, L., et al.(2003). How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? *Obes Rev*, 4,101– 114.

Sawada, S.S., Lee, I.M., Muto, T., Matuszaki, K., & Blair, S.N. (2003). Cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes: prospective study of Japanese men. *Diabetes Care* 26, 2918–2922.

Shulman, G.I. (1999). Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *American Journal of Cardiology*, 84, 3-10.

Sigal, R.J. Glen, Kenny, G.P., Wasserman, D.H., & Castaneda-sceppa, C. (2004). Physical activity/Exercise and type 2 diabetes. *Diabetes care*, 27 (10), 2518-2539

Sigal, R.J. Glen, Kenny, G.P., Wasserman, D.H., Castaneda-sceppa, C., & White, R.D. (2006). Physical activity/Exercise and type 2 diabetes. *Diabetes care*, 29 (6), 1433-1438

Sigal, R.J., Kenny, G.P., Boulé, N.G., Wells, G.A., Prud'homme, D., Fortier, M., et al. (2007). Effects of Aerobic Training, Resistance Training, or Both on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Annals of internal medicine*, 147(6), 357-369.

Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J.D., & Wentworth, D. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* ,16, 434–444.

Snowling, N.J., & Hopkins, W.G. (2006). Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 29, 2518–2527.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20, 1183–1197.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2003). Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26, 3160– 3167.

Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J.G., Valle, T.T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., et al. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343–1350

Wackers, F.J., Young, L.H., Inzucchi, S.E., Chyun, D.A., Davey, J.A., Barrett, E.J., et al. (2004). Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*, 27, 1954– 1961.

Wannamethee, S.G., Shaper, A.G., & Alberti KG. (2000). Physical activity, metabolic factors, and the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 160, 2108–2116.

Wei, M., Gibbons, L.W., Mitchell, T.L., Kampert, J.B., Lee, C.D., & Blair, S.N. (1999). The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med*, 130, 89–96.

Weinsier, R.L., Hunter, G.R., Desmond, R.A., Byrne, N.M., Zuckerman, P.A., & Darnell, B.E. (2002). Free-living activity energy expenditure in women successful and unsuccessful at maintaining a normal body weight. *Am J Clin Nutr*, 75, 499 –504.

Weinstein, A.R., Sesso, H.D., Lee, I.M., Cook, N.R., Manson, J.E., & Buring JE. (2004). Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA*, 292, 1188–1194.

Weyer, C., Hanson, R.L., Tataranni, P.A., Bogardus, C., & Pratley, R.E. (2000). A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes

independent of insulin resistance. Evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes*, 49, 2094-2101.

World Health Organization.(1994). *Prevention of diabetes mellitus. Technical Report Series*. Geneva: WHO.

World Health Organization. (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications*. Geneva:WHO

Valensi, P., Sachs, R.N., Harfouche, B., Lormeau, B., Paries, J., Cosson, E., et al. (2001). Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*, 24(2),339 –343.

Vinik A.,& Erbas, T. (2002). Neuropathy. In Ruderman, N., Devlin, J.T., & Kriska, A., (Eds) *Handbook of Exercise in Diabetes* (pp. 463-496). Alexandria: American Diabetes Association.

Yki-Yarvinen H. (1998). Toxicity of hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 14, 45-50.

