

Universidade Católica de Brasília

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
STRICTO-SENSU EM EDUCAÇÃO FÍSICA

Mestrado

**RESPOSTAS METABÓLICAS E ATIVIDADE DA
CALICREÍNA PLASMÁTICA EM INDIVÍDUOS COM
DIABETES TIPO 2 E EM NÃO-DIABÉTICOS: EFEITO DA
INTENSIDADE DO EXERCÍCIO**

Autora: Laila Cândida de Jesus Lima

Orientador: Prof. Dr. Herbert Gustavo Simões

BRASÍLIA

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LAILA CÂNDIDA DE JESUS LIMA

RESPOSTAS METABÓLICAS E ATIVIDADE DA CALICREÍNA PLASMÁTICA EM
INDIVÍDUOS COM DIABETES TIPO 2 E EM NÃO-DIABÉTICOS: EFEITO DA
INTENSIDADE DO EXERCÍCIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física da Universidade Católica de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Educação Física

Orientador: Prof. Dr. Herbert Gustavo Simões

Brasília

2008

Lima, Laila Cândida de Jesus.

Respostas metabólicas e atividade da calicreína plasmática em indivíduos com diabetes tipo 2 e em não-diabéticos: efeito de diferentes intensidades de exercício aeróbio/ Laila Cândida de Jesus Lima. Março de 2008.

117p

Dissertação (Mestrado) Universidade Católica de Brasília, Março de 2008.

Orientação: Prof. Dr. Herbert Gustavo Simões.

1. Exercício Físico. 2. Diabetes. 3. Calicreína Plasmática. I. Simões, Herbert Gustavo, orient. II. Dr

Dissertação de autoria de Laila Cândida de Jesus Lima, intitulada “Respostas metabólicas e atividade da calicreína plasmática em indivíduos com diabetes tipo 2 e em não-diabéticos: efeito de diferentes intensidades de exercício aeróbio”, requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Educação Física, defendida e aprovada em 23/04/2008, pela banca examinadora constituída por:

Prof. Dr. Herbert Gustavo Simões

Prof^a Dr^a Carmen Sílvia Grubert Campbell

Prof. Dr. Vilmar Baldissera

Prof. Dr. Octávio Luiz Franco

Brasília

2008

A todos que sonharam comigo e que
me ajudaram a dar mais este passo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Tudo, por sempre cuidar de cada detalhe da minha vida; e a Nossa Senhora, por me ensinar a amar e a confiar.

Ao meu pai, Alfeu, e à minha mãe, Maria, por sempre sonharem junto comigo. Palavras são insuficientes para expressar o que vocês representam pra mim. Obrigada por existirem!

Ao meu esposo, Wesley, pela constante dedicação, pelo amor que me encoraja a seguir em frente e pela fundamental cooperação neste trabalho. Te amo!

Ao meu sogro Domingos, à minha sogra Ivaldeci e à Kelly, Kelma e Kênia, pela torcida e pelo carinho.

Ao Prof. Dr. Herbert Gustavo Simões, pela oportunidade, amizade e competente orientação. Obrigada por acreditar e por me fazer acreditar em meu potencial. À Prof^a Dr^a Carmen Sílvia Grubert Campbell, pelo carinho em cada palavra e pela indispensável colaboração. Vocês se tornaram parte da minha família!

À minha irmãzinha Marina, por cada momento vivido durante o Mestrado e pela sincera amizade que me ensina a ser sempre humilde e paciente. A todos os meus amigos, em especial à Lívia, Renata, Fabiana e Gustavo, que souberam compreender a minha ausência sem nunca deixar de torcer por mim. À querida prima Cristiane e ao pequeno Vítor, pela colaboração e pela torcida.

Às companheiras Gisela e Daisy, pelo empenho, determinação e amizade. Valeu à pena! E à Letícia, pelo importante trabalho e dedicação.

Ao técnico do LAFIT, Carlos Ernesto e ao querido cardiologista Dr. Ronaldo Benford, pela constante disposição em ajudar e pela motivação e carinho.

Ao Prof. Dr. Ricardo Jacó de Oliveira pela confiança e apoio. À CAPES, pela Bolsa de Estudos que me permitiu dar este sonhado passo.

Aos colaboradores Prof^a Dr^a Adriana Carmona, Prof. Dr. Ronaldo Araújo, Prof. Msc. Milton Moraes; Prof. Msc. Ricardo Moreno; Msc Nilana Meza, Msc Gabriel Nunes; Dr. Ademar Barros; Dr. José Rico e Dr^a Wanessa Cristina, pela valiosa contribuição.

Ao Grupo de Estudos do Desempenho Humano e das Respostas Fisiológicas ao Exercício, em especial ao Emerson, Puga, Sérgio, Rafilskis e Verusca, pela amizade e pelas contribuições diárias.

Aos estimados voluntários, que tornaram tudo isso possível! Obrigada!

“Deixa que a aventura de ser gente te envolva, prepara o que serás no que és”

(Padre Fábio de Melo)

RESUMO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM₂) é uma desordem metabólica caracterizada por resistência à insulina e considerada, em todo o mundo, como problema de saúde pública. A fim de minimizar os problemas decorrentes da hiperglicemia crônica, medidas que visem um controle glicêmico adequado são fundamentais. Entre estas, o exercício físico tem se destacado, por aumentar a captação de glicose. Contudo, existe a necessidade de esclarecer os mecanismos envolvidos nesta captação e o efeito de diferentes intensidades de exercício sobre a mesma. O objetivo do presente estudo foi analisar as respostas da glicemia e insulinemia, e a utilização de substratos energéticos durante e após exercício realizado por indivíduos com DM₂ e por não-diabéticos, bem como o impacto da administração de carboidrato (CHO) pós-exercício sobre estas respostas e sua relação com a atividade da calicreína plasmática (ACP). Nove indivíduos com DM₂ (DB = 55±2 anos; 90±6 kg; 1,7±0,1m; 31±2 kg/m²; 167±11 mg.dL⁻¹; 20±2 ml.kg.min⁻¹) e 11 não-diabéticos (ND = 47±1 anos; 83±4 kg; 1,7±0,1m; 28±1 kg/m²; 92±3 mg.dL⁻¹; 28±3 ml.kg.min⁻¹) realizaram: 1) teste incremental (TI); 2) exercício a 90% do limiar de lactato (90%LL) e 3) controle (Cont). As 3 sessões foram realizadas duas horas após a ingestão de um lanche padronizado e o grupo DB interrompeu sua medicação com 48h de antecedência. Glicemia, lactato, insulina, ACP e parâmetros ventilatórios foram mensurados em repouso (Rep), durante o exercício (Exe) e por 135 min de recuperação (R15-R135). Em R45, os indivíduos ingeriram uma solução de CHO. No grupo DB, houve redução da glicemia em relação ao Rep nas 3 sessões, com maior significância após o TI e menor significância após o Cont. Após R45, a glicemia aumentou significativamente em relação ao Rep e a R45 nas 3 sessões, com menor significância após o TI. No grupo ND, a glicemia decaiu até R45 no 90%LL, sem alteração nas demais sessões. Após R45, a glicemia aumentou nas 3 sessões, com menor significância após 90%LL. Nas 3 sessões, o grupo DB apresentou maior delta de decaimento de glicemia que o grupo ND até R45 e maior delta de elevação após R45, exceto após o TI. Não houve alterações significantes na insulinemia dos grupos DB e ND. A ACP aumentou no grupo ND em R15 após o 90%LL, sem alterações significantes no grupo DB. A razão de trocas respiratórias aumentou durante o exercício e decaiu durante a recuperação até R45, em ambos os grupos, e a partir de então, subiu no grupo ND. Conclui-se que o exercício de maior intensidade promoveu melhor controle glicêmico para indivíduos com DM₂, o que ocorreu para indivíduos não-diabéticos após o exercício de menor intensidade. O sistema calicreína-cininas pode estar envolvido na captação de glicose mediada pelo exercício. Recomenda-se que a prescrição de exercícios de maior intensidade para indivíduos com DM₂ seja feita com cautela e como parte da progressão do treinamento, de modo a promover benefícios e minimizar os riscos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2. Exercício Físico. Sistema calicreína-cininas

ABSTRACT

Type-2 Diabetes Mellitus (DM₂) is a metabolic disorder characterized by insulin resistance and considered all over the world as a public health problem. In order to avoid complications caused by chronic hyperglycemia, a good glycemic control is crucial. As an alternative, physical exercise has been highlighted, once it increases glucose uptake. However, there is a need to elucidate the mechanisms involved in glucose uptake and the effect of different exercise intensities on it. The aim of the present study was to analyze glucose and insulin responses, and substrate utilization during and after exercise in individuals with and without DM₂, as well as the impact of post-exercise carbohydrate (CHO) intake on these parameters and their relation with plasma kallikrein activity (PKA). Nine individuals with DM₂ (DB = 55±2 years; 90±6 kg; 1,7±0,1m; 31±2 kg/m²; 167±11 mg.dL⁻¹; 20±2 ml.kg.min⁻¹) and 11 non-diabetic (ND = 47±1 years; 83±4 kg; 1,7±0,1m; 28±1 kg/m²; 92±3 mg.dL⁻¹; 28±3 ml.kg.min⁻¹) performed: 1) incremental test (TI); 2) exercise at 90% of lactate threshold (90%LL) and 3) control (Cont). All sessions were performed 2 hours after the ingestion of a standardized breakfast and the group DB had medication washed-out 48h before. Blood glucose, lactate, insulin, PKA and ventilatory parameters were measured at rest (Rep), during exercise (Exe) and for 135 min of recovery (R15-R135). At R45, the individuals took a CHO solution. For group DB, there was a reduction in blood glucose in relation to Rep on all sessions, more evidenced after TI and more discrete on Cont. After R45, blood glucose raised significantly in relation to Rep and to R45 on all sessions, more discrete after TI. For group ND, blood glucose was reduced until R45 on 90%LL, without changes on the other sessions. After R45, blood glucose raised on the three sessions, more discrete after 90%LL. On the three sessions, group DB presented a higher decrement than group ND until R45 and a higher increase after R45, except after TI. PKA raised at R15 after 90%LL for group ND, without significant changes for group DB. The Respiratory Exchange Ratio increased during exercise and decreased until R45 of recovery for both groups, and then raised for group ND. It is concluded that the more intense exercise promoted a better glycemic control for individuals with DM₂, what occurred for non-diabetic individuals after the less intense exercise. The kallikrein-kinin system may be involved on exercise-mediated glucose uptake. It is recommended the prescription of exercise at higher intensities for individuals with DM₂ to be done carefully and as part of a progressive training, in order to promote benefits and minimize the risks.

Key-words: Type 2 Diabetes Mellitus. Physical Exercise. Kallikrein-kinin system

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 Metabolismo da glicose e sua regulação	16
4.2 Diabetes Mellitus (DM)	18
4.2.1 <i>Definição e prevalência de DM.....</i>	<i>18</i>
4.2.2 <i>Sintomas e Diagnóstico.....</i>	<i>19</i>
4.2.3 <i>Classificação e Patogênese</i>	<i>20</i>
4.3 Endotélio vascular e disfunção endotelial	21
4.4 Disfunção endotelial e DM2.....	22
4.5 Alterações metabólicas no DM2	25
4.6 Importância do Controle Glicêmico no DM2	26
4.7 Exercício Físico e Diabetes	27
4.7.1 <i>Efeitos Crônicos do Exercício Físico sobre a glicemia em indivíduos com DM₂</i>	<i>28</i>
4.7.2 <i>Efeitos agudos do Exercício Físico sobre a glicemia em indivíduos com DM₂</i>	<i>29</i>
4.8 Sistema Caliceína-Cininas	30
4.9 Sistema caliceína-cininas e metabolismo da glicose: relação com o exercício físico	32
4.10 Parâmetros de avaliação funcional e prescrição de intensidades de exercício.....	35
5 METODOLOGIA	38
5.1 Participantes.....	38
5.2 Critérios de Exclusão.....	39
5.3 Procedimentos	39
5.3.1 <i>Avaliação Antropométrica</i>	<i>40</i>
5.3.2 <i>Coleta de Sangue Venoso (CSV).....</i>	<i>40</i>
5.3.3 <i>Coletas de Sangue Capilarizado (CSC)</i>	<i>41</i>
5.3.4 <i>‘Kit’ de alimentação padronizada.....</i>	<i>41</i>
5.3.5 <i>Interrupção de Medicamentos.....</i>	<i>42</i>
5.3.6 <i>Sessões Experimentais</i>	<i>42</i>
5.3.6.1 <i>Repouso Pré-Exercício (Rep).....</i>	<i>43</i>
5.3.6.2 <i>Período de Exercício ou Correspondente.....</i>	<i>43</i>
5.3.6.2.1 <i>Sessão de Teste Incremental (TI)</i>	<i>43</i>

5.3.6.2.2 Sessão de Exercício em Intensidade Constante (90%LL).....	44
5.3.6.2.3 Sessão Controle (Cont).....	44
5.3.6.3 Recuperação Pós-exercício	44
5.3.6.3.1 Solução de carboidrato.....	45
5.3.7 Valores de glicemia ideais para início e término dos testes	45
5.3.8 Análises sanguíneas: glicose, lactato, insulina e caliceína plasmática...46	46
5.3.8.1 Glicose e lactato sanguíneos	46
5.3.8.2 Insulina plasmática e determinação do HOMA-IR.....	46
5.3.8.3 Caliceína Plasmática.....	47
5.3.8.4 Razão de trocas respiratórias (R) e oxidação de substratos.....	48
5.3.8.5 Determinação do Limiar Ventilatório, de Lactato e Glicêmico Durante Teste Incremental.....	48
5.3.8.5.1 Limiar Ventilatório (LV).....	48
5.3.8.5.2 Limiar de Lactato (LL).....	49
5.3.8.5.3 Limiar Glicêmico (LG).....	50
5.3.9 Tratamento Estatístico.....	50
6 RESULTADOS.....	52
7 DISCUSSÃO	82
8 CONCLUSÃO	101
9 REFERÊNCIAS.....	102
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	113
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE HISTÓRICO DE SAÚDE - ANAMNESE.....	117

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico progressivo caracterizado por hiperglicemia crônica e afeta mais de 170 milhões de pessoas no mundo (CASTANEDA; LAYNE, 2006). Sua ocorrência associa-se a diversas complicações, especialmente cardiovasculares, que elevam a morbimortalidade da doença e reduzem consideravelmente a qualidade e a expectativa de vida de seus portadores (KHAW et al., 2001; WHITE et al., 2003; HAWLEY e HOUMARD, 2004; KASAHARA et al., 2006; SOLANO e GOLDBERG, 2006; KHOSHDEL, CARNEY e WHITE, 2007).

Entre as diferentes classificações do DM, o tipo 2 (DM₂) representa 95% dos casos e acomete principalmente indivíduos com idade acima de 40 anos (MELO et al., 2003; WHITE et al., 2003; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2005; 2007; CASTANEDA e LAYNE, 2006). Sua patogênese envolve fatores genéticos e ambientais, como inatividade física e dieta inadequada, e está relacionada a quadros de obesidade, hipertensão e disfunção endotelial. Sua característica principal é a resistência à ação da insulina nas células, que impede a captação adequada de glicose e faz com que esta se acumule na corrente sanguínea, resultando em hiperglicemia (SCHAAN, 2003; WHITE et al., 2003; HAWLEY e HOURMARD, 2004; PANAGIOTAKOS et al., 2005; CARVALHO, COLAÇO e FORTES, 2006; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008). Da condição crônica de hiperglicemia decorrem alterações metabólicas, hemodinâmicas e hormonais que levam à disfunção de vários órgãos. Portanto, as medidas aplicadas no tratamento de indivíduos com DM₂ visam a melhora do controle glicêmico dos mesmos, a fim de evitar a progressão de complicações secundárias (STRATTON et al., 2000, 2006; KHAW et al., 2001; WHITE et al., 2003). Entre estas medidas, o exercício físico tem se destacado nos últimos anos.

Além de aumentar a sensibilidade à insulina, a contração muscular promove a captação de glicose por vias independentes deste hormônio, o que é fundamentalmente importante para indivíduos com DM₂. O exercício melhora ainda o condicionamento cardiorrespiratório, promove alterações na utilização de substratos energéticos, auxilia na perda de peso e promove o bem-estar de seus praticantes, fatores que representam benefícios adicionais (LUND et al., 1995; STEPHENS et al., 2004; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007).

Estudos mostram que indivíduos com DM₂, devido ao aumento do stress oxidativo provocado pela hiperglicemia, apresentam problemas na vasodilatação endotélio-dependente, e que esta, por sua vez, prejudica o metabolismo glicêmico (MOLNAR et al., 2004; HAMILTON et al., 2007). Evidências recentes apontam para o efeito do exercício físico em aumentar a atividade do importante sistema caliceína-cininas (SCC), que resulta em vasodilatação e pode, pois, contribuir para seus efeitos hipoglicemiantes (MIYATA et al., 1998; BLAIS JR et al., 1999; TAGUCHI et al., 2000; DUMKE et al., 2002; GIBAS et al., 2004; MONTANARI et al., 2005).

Neste contexto, outro fator que merece destaque é a intensidade na qual o exercício é realizado, já que esta determina alterações hormonais, metabólicas e hemodinâmicas que regulam a captação e a produção de glicose.

Todavia, o efeito de diferentes intensidades de exercícios sobre as respostas glicêmicas e metabólicas associadas à atividade do SCC ainda não está bem elucidado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a cinética da glicemia e insulinemia e a utilização de substratos energéticos, durante e após exercício aeróbio máximo e submáximo, realizados por indivíduos com diabetes tipo 2 e por não-diabéticos, bem como o impacto da administração de carboidrato pós-exercício sobre estas respostas e sua relação com a atividade da calicreína plasmática.

2.2 Objetivos Específicos

Analisar e comparar as respostas glicêmicas e insulinêmicas durante o exercício e a recuperação pós-exercício em indivíduos com diabetes tipo 2 e em não-diabéticos.

Analisar e comparar a Razão de Trocas Respiratórias (R) e a utilização de substratos energéticos durante o exercício e a recuperação pós-exercício em indivíduos com diabetes tipo 2 e em não-diabéticos.

Analisar o efeito da ingestão de carboidratos sobre as respostas glicêmicas e insulinêmicas de indivíduos com diabetes tipo 2 e de não-diabéticos durante a recuperação pós-exercício.

Analisar o efeito da ingestão de carboidratos sobre o R e a utilização de substratos energéticos em indivíduos com diabetes tipo 2 e em não-diabéticos durante a recuperação pós-exercício.

Analisar a atividade da calicreína plasmática, relacionando-a à resposta glicêmica pós-exercício, antes e após a ingestão de carboidratos em indivíduos com diabetes tipo 2 e em não-diabéticos.

Analisar os efeitos da intensidade do exercício sobre as variáveis estudadas.

Correlacionar os parâmetros de aptidão aeróbia e variáveis antropométricas com as respostas glicêmicas pós-exercício em indivíduos com diabetes tipo 2 e em não-diabéticos.

Verificar a ocorrência de limiar glicêmico (LG) em indivíduos com diabetes tipo 2 e em não-diabéticos.

3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Devido à sua alta prevalência, o DM tipo 2 (DM₂) representa um problema mundial de saúde pública, com prejuízos sócio-econômicos importantes (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002; CASTANEDA e LAYNE, 2006; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007). Além disso, as disfunções fisiológicas associadas ao DM₂ reduzem significativamente a qualidade de vida dos pacientes, o que reforça a importância de medidas voltadas à manutenção de um controle glicêmico adequado, entre as quais está o exercício físico (WHITE et al., 2003; HAWLEY E HOUMARD, 2004; KROOK, WAALBERG-HENRIKSON e ZIERATH, 2004; SOLANO e GOLDBERG, 2006).

Entretanto, muitas pessoas têm aderido à prática de exercícios físicos sem um acompanhamento ideal, o que pode ser especialmente perigoso para indivíduos com DM₂. Logo, conhecer o efeito das diferentes características do exercício, como volume e intensidade, na promoção de benefícios para o controle glicêmico e a redução dos riscos cardiovasculares é fundamental para a segurança dos pacientes diabéticos. Embora as pesquisas em populações diabéticas tenham buscado esclarecer os efeitos fisiológicos de diferentes exercícios no tratamento do DM₂, ainda existem muitas controvérsias e muito a ser estudado.

Ao analisar os efeitos de diferentes intensidades de exercício e da administração de carboidratos sobre as respostas glicêmicas de indivíduos com DM₂, esta pesquisa colabora para a ciência e fornece aos profissionais de Educação Física uma melhor compreensão acerca da prescrição de exercícios para estes pacientes. O estudo da atividade de proteínas do sistema calicreína-cininas e sua associação com o efeito hipoglicemiante do exercício permite uma visão de mecanismos pelos quais o exercício provoca redução da glicemia em indivíduos diabéticos e não-diabéticos. Além disso, um modelo experimental com administração de carboidratos durante a recuperação pós-exercício simula o que ocorre no dia-a-dia de indivíduos que se exercitam e em seguida se alimentam, apresentando, assim, importante validade externa.

Logo, por meio desta pesquisa, a Universidade reforça seu papel social, por produzir um conhecimento que contribui para uma melhor qualidade de vida da população.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Metabolismo da glicose e sua regulação

Em circunstâncias normais, a manutenção das concentrações plasmáticas de glicose dentro de valores fisiologicamente desejáveis depende da complexa interação entre mecanismos neurais e hormonais. A atividade do sistema nervoso autônomo influencia a liberação de hormônios que controlam a produção e a captação de glicose, como catecolaminas, cortisol, hormônio do crescimento, insulina e glucagon (WOLFE et al., 1986; RODEN et al., 1996; GENTER et al., 1998; KREISMAN et al., 2003; RAJU e CRYER, 2004; SUH, PAIK e JACOBS, 2007). Os dois últimos são os principais hormônios contra-regulatórios, cujas alterações severas levam ao desequilíbrio na homeostase da glicose.

A insulina é produzida e secretada pelas células- β das ilhotas de Langerhans pancreáticas e atua no aumento da captação celular de glicose. Suas funções são desencadeadas a partir da ligação com o receptor transmembrana (IR) e da subsequente ativação de uma cascata de sinalização (Figura 1) que termina com a entrada de glicose na célula (KROOK, WAALBERG-HENRIKSON e ZIERATH, 2004; DEMLING, 2005).

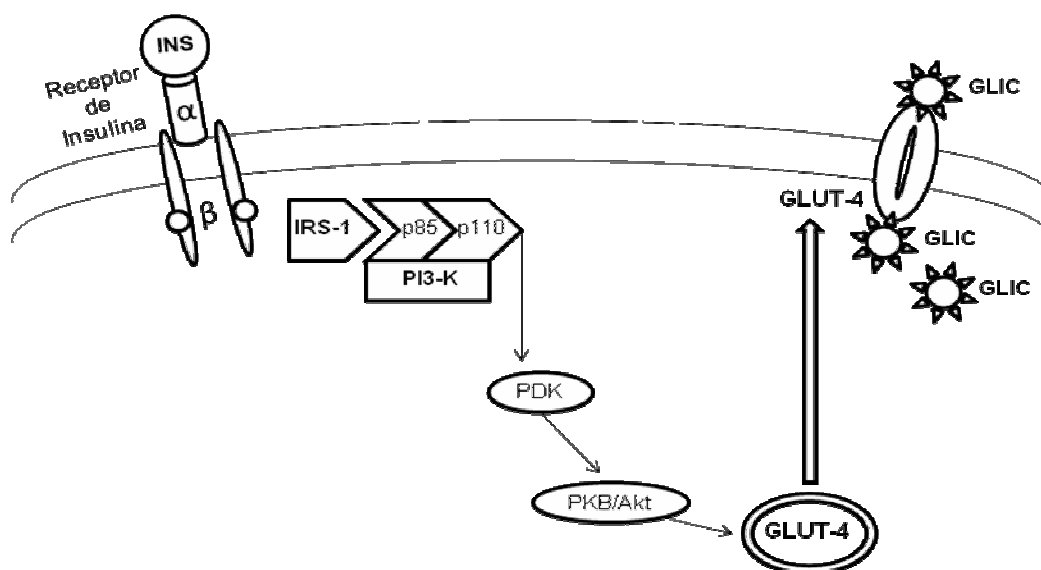


Figura 1 – Cascata de sinalização da insulina que promove a captação celular de glicose. INS: insulina; IRS-1: substrato do receptor de insulina-1; PI3K: fosfatidilinositol-3 quinase; p85 e p110: subunidades da PI3K; PDK: quinase dependente de fosfoinosítídeos; PKB/Akt: proteína quinase B; GLUT-4: transportador de glicose 4; GLIC: glicose.

A ligação da insulina à subunidade α de seu receptor na membrana celular provoca uma transformação conformacional que ativa a tirosina quinase da sua subunidade β intracelular. Isto leva à fosforilação em tirosina do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1), que então se associa à subunidade regulatória p85 da fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K) e ativa a unidade catalítica p110. Esta catalisa a produção de fosfoinosítídeos que ativam a quinase dependente do fosfoinosítídeo (PDK), resultando na ativação da proteína quinase B ou Akt (PKB/Akt). Por fim, ocorre a translocação do transportador de glicose-4 (GLUT-4) de vesículas intracelulares para a membrana celular, o que possibilita a entrada de glicose na célula (KISHI et al., 1998; TAGUCHI et al., 2000; HENRIKSEN, 2002; CHRIST-ROBERTS et al., 2003; HAWLEY e HOUMARD, 2004; KROOK, WAALBERG-HENRIKSON e ZIERATH, 2004; MAHAJAN, 2005; CARVALHO-FILHO, 2007). Elevações na glicemia provocam elevação na secreção de insulina, que sinaliza o aumento da captação celular e a redução da produção hepática de glicose, a fim de normalizar suas concentrações na corrente sanguínea.

Por outro lado, alterações da glicemia são percebidas por sensores presentes em sítios como hipotálamo, tronco cerebral e veia porta do fígado. Estes ativam o sistema nervoso autônomo e o eixo simpatoadrenal, e controlam a secreção de glucagon pelas células- α das ilhotas pancreáticas (MARTY et al., 2005). Esta secreção é também regulada diretamente pela sensibilidade das células- α à glicemia e à insulina, de maneira independente do sistema nervoso central (MARTY et al., 2005; MUÑOZ et al., 2005). A principal ação do glucagon é contra-regular os efeitos da insulina, atuando em condições de hipoglicemia para estimular o aumento da produção de glicose (RAJU e CRYER, 2004; ARAFAT et al., 2005; DIAO et al., 2005; MARTY et al., 2005; MUÑOZ et al., 2005). A ligação do glucagon aos receptores na superfície celular ativa cascatas de sinalização e fatores de transcrição, como a via da adenil-ciclase, que aumenta a síntese de AMPcíclico e leva à ativação de enzimas envolvidas na glicogenólise hepática e na gliconeogênese (DIAO et al., 2005). Ao contrário de outros hormônios contra-regulatórios, como o hormônio do crescimento e o cortisol, cuja liberação segue um ritmo circadiano, a secreção do glucagon tem um padrão pulsátil que o permite desempenhar importante papel fisiológico agudo para evitar a hipoglicemia (GENTER et al., 1998; ARAFAT et al., 2005).

Enfim, o equilíbrio nas ações dos hormônios contra-regulatórios, especialmente insulina e glucagon mantém a glicemia dentro de valores fisiologicamente desejáveis, como indicado na Figura 2.

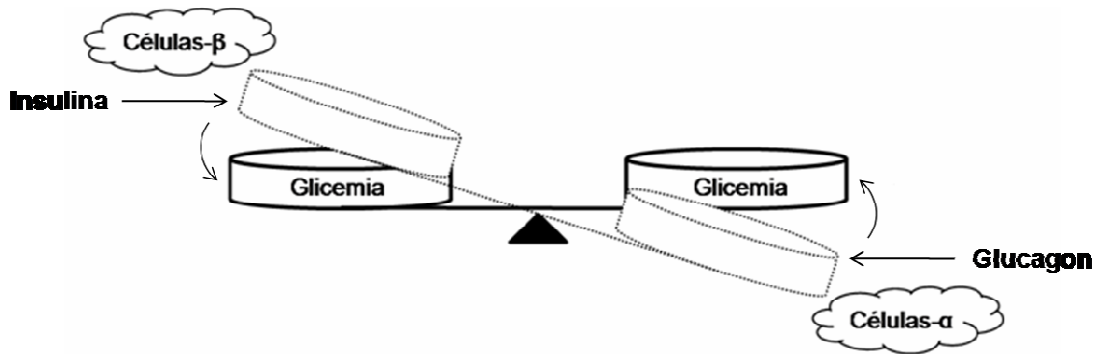


Figura 2 – Regulação da homeostase da glicose pela ação dos hormônios insulina e glucagon.

Disfunções nas ilhotas pancreáticas, que afetam as células- α ou as células- β , estão associadas a alterações na secreção de glucagon e insulina e, portanto, a problemas na homeostase da glicose (DeFRONZO, 2004; MARTY et al., 2005; DIAO et al., 2005). Isto ocorre em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM₂), nos quais a resistência à ação da insulina em nível celular provoca um desequilíbrio na regulação do metabolismo glicêmico (ISHII et al., 1998; HENRIKSEN et al., 2001; DeFRONZO, 2004; RAJU e CRYER, 2004). A resistência à insulina (RI) no DM₂ afeta de modo especial o músculo esquelético, responsável por aproximadamente 85% da captação de glicose nos tecidos periféricos, e a compreensão dos fatores envolvidos no seu desenvolvimento, bem como do DM₂, é primordial na busca de medidas que visem um controle glicêmico adequado (BORGHOUTS e KEIZER, 1999; HENRIKSEN et al., 2001; DeFRONZO, 2004).

4.2 Diabetes Mellitus (DM)

4.2.1 Definição e prevalência de DM

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico progressivo caracterizado pela hiperglicemia crônica, decorrente de defeitos na secreção ou na sinalização da insulina, que impedem que esta atue adequadamente na promoção da captação de glicose pelas células (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002; MELO

et al., 2003; KROOK, WAALBERG-HENRIKSON e ZIERATH, 2004; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007).

A incidência e a prevalência de DM têm aumentado exponencialmente nos últimos anos e a doença é considerada na atualidade um importante problema de saúde pública que afeta pelo menos 177 milhões de pessoas no mundo, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (KHAW et al., 2001; DE ANGELIS et al., 2002; SCHAAN, 2003; WHITE et al., 2003; CASTANEDA e LAYNE, 2006; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007). Segundo Hawley e Houmard (2004), esta epidemia é mais evidente em países ocidentais, nos quais acomete cerca de 5-8% da população e apresenta incidência 5% maior a cada ano. No Brasil, aproximadamente 7,8 milhões de indivíduos têm diagnóstico confirmado de DM, e outros milhares desconhecem a existência da doença (MELO et al., 2003). Estima-se que em 2030 este número chegue a 11,3 milhões de indivíduos (WILD et al., 2004). O DM está associado a diversas complicações, com graves consequências à saúde e altos custos econômicos e sociais (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002; SCHAAN, 2003; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007).

4.2.2 Sintomas e Diagnóstico

Entre os primeiros indícios da existência do DM, estão sintomas como: poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso inexplicada, alterações na visão, dificuldade de cicatrização, entre outros; e o diagnóstico deve ser confirmado por meio de testes laboratoriais.

A Tabela 1 mostra os valores de referência para o Teste de Glicemia de Jejum, que prevê a mensuração da glicose plasmática após jejum de 8-12 horas e para o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), que prevê antes e por 2 horas após a administração de 75g de glicose anidra.

Tabela 1 – Valores de referência para diagnóstico de Diabetes Mellitus a partir do Teste de Glicemia de Jejum e do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG). Adaptado de American Diabetes Association (2007).

	Normal	Resistência à Insulina	Diabetes Mellitus
Glicemia de Jejum	< 100 mg.dl ⁻¹	100 a 125 mg.dl ⁻¹	≥ 126 mg.dl ⁻¹
TOTG	< 140 mg.dl ⁻¹	140 a 199 mg.dl ⁻¹	≥ 200 mg.dl ⁻¹

Indivíduos que se encontram na classificação de resistência à insulina, caracterizada por glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose no TOTG, apresentam elevados riscos de progressão para o DM e de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007).

4.2.3 Classificação e Patogênese

Com base em sua etiologia, o DM é classificado principalmente em DM Tipo 1 (DM₁) e DM Tipo 2 (DM₂), embora existam outras formas menos freqüentes de manifestação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2005; 2007). Em ambos os casos, ocorrem alterações micro e macro-vasculares que causam disfunção ou falência de vários órgãos e levam a complicações como retinopatia, nefropatia, cardiopatia, neuropatia autonômica e periférica. Estes eventos estão relacionados a uma redução de 5-10 anos na expectativa de vida e a um risco relativo de morte três vezes maior para os indivíduos com DM em comparação a indivíduos saudáveis (CHRISTOPHER et al., 2001; KHAW et al., 2001; CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002; WHITE et al., 2003; SCHAAN, 2003; KROOK, WAALBERG-HENRIKSON e ZIERATH, 2004; STEPHENS et al., 2004; KASAHARA et al., 2006; SOLANO e GOLDBERG, 2006; KHOSHDEL, CARNEY e WHITE, 2007).

Respondendo por cerca de 5-10% dos casos, O DM₁ está associado a fatores genéticos e é mais freqüente na infância ou adolescência. Decorre de um processo auto-imune de destruição das ilhotas pancreáticas, que resulta em deficiência na secreção de insulina. Assim, a insulina endógena não é suficiente para manter a glicemia dentro dos valores normais e o indivíduo se torna dependente da aplicação de insulina exógena para realizar este controle. O DM₁ caracteriza-se pela presença de marcadores imunológicos da destruição das células- β , como auto-anticorpos antiilhota (ICA), antiinsulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD) e antifosfatase IA-2 e IA-2 β da tirosina. Geralmente, os pacientes são magros, apresentam cetoacidose e, em alguns casos, manifestam outras doenças auto-imunes associadas, como tireoidite de Hashimoto e vitiligo (MELO et al., 2003; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2005).

Já o DM₂ ocorre em 90-95% dos pacientes portadores de DM, sendo mais freqüente entre indivíduos com idade acima de 40 anos. Além de aspectos

genéticos, fatores ambientais como inatividade física e má alimentação desempenham importante papel no desenvolvimento do DM₂. Neste caso, instala-se inicialmente um quadro de resistência à insulina, que afeta de modo especial o músculo esquelético e resulta em hiperglicemia crônica. Em um segundo momento, as células-β do pâncreas aumentam a produção de insulina na tentativa de compensar sua ação prejudicada e de manter as concentrações normais de glicose. Porém, este mecanismo leva à instalação de um quadro concomitante de hiperinsulinemia. Em estágios ainda mais avançados do DM₂, as células-β entram em falência, gerando problemas também na secreção de insulina (MELO et al., 2003; WHITE et al., 2003; HAWLEY E HOURMARD, 2004; KROOK, WAALBERG-HENRIKSON e ZIERATH, 2004; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2005; CARVALHO, COLAÇO e FORTES, 2006; CASTANEDA e LAYNE, 2006). Indivíduos com DM₂ normalmente têm sua doença controlada por hipoglicemiantes orais e alterações no estilo de vida e hábitos alimentares, de modo que a terapia com insulina exógena só é necessária nos estágios mais avançados da doença. Entre outros fatores, o DM₂ está associado ao surgimento de danos endoteliais, que aumentam significativamente sua morbimortalidade (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002; DUNSTAN et al., 2005; HAWLEY e HOUMARD, 2004; CARVALHO, COLAÇO e FORTES, 2006).

4.3 Endotélio vascular e disfunção endotelial

O endotélio tem função relevante no controle cardiovascular, regulando a atividade plaquetária, a proliferação celular, os processos pró-trombóticos, a permeabilidade vascular e a manutenção de um fluxo sanguíneo apropriado. Este último está ainda associado ao controle glicêmico. Tal regulação depende de estímulos mecânicos e principalmente da liberação de substâncias vasoativas, que alteram o tônus da parede vascular. Substâncias vasoconstritoras como a endotelina-1 (ET-1), o tromboxano A₂ (TXA₂) e a angiotensina II (AngII) têm sua ação contrabalançada por substâncias vasodilatadoras como a prostaciclina (PGI₂), o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e o óxido nítrico (NO) (CARVALHO, COLAÇO e FORTES, 2006; ZAGO e ZANESCO, 2006; HAMILTON et al., 2007; HARTGE et al., 2007).

Formado a partir da L-arginina, por ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS), o NO é um potente vasodilatador imprescindível para a manutenção da função endotelial. A NOS endotelial (eNOS) é ativada por estímulos mecânicos, como a força que o sangue exerce na parede vascular, chamada força de cisalhamento, ou por estímulos químicos desencadeados por substâncias que se ligam a receptores celulares, como a acetilcolina e a bradicinina (BK) (ZAGO e ZANESCO, 2006; HAMILTON et al., 2007). Esta última, um polipeptídeo vasoativo, tem demonstrado importante papel do metabolismo da glicose (TAGUCHI *et al.*, 2000; MONTANARI et al., 2005; CARVALHO e FILHO, 2007, ZHU et al., 2007).

O desequilíbrio na liberação de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras, como observado no DM₂, leva a uma condição conhecida como disfunção endotelial e resulta em menor biodisponibilidade de NO e maior predisposição a doenças cardiovasculares, responsáveis por aproximadamente 80% das mortes associadas à doença (CHRISTOPHER et al., 2001; KHAW et al., 2001; WHITE et al., 2003; SCHAAN, 2003; KROOK, WAALBERG-HENRIKSON e ZIERATH, 2004; STEPHENS et al., 2004; CARVALHO, COLAÇO e FORTES, 2006; KASAHARA et al., 2006; SOLANO e GOLDBERG, 2006; ZAGO e ZANESCO, 2006; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007; HAMILTON et al., 2007; HARTGE et al., 2007; KHOSHDEL KHOSHDEL, CARNEY e WHITE et al., 2007; VILLACABALLERO et al., 2007).

4.4 Disfunção endotelial e DM₂

A grande maioria dos indivíduos com DM₂ manifesta doenças como obesidade, dislipidemias e hipertensão arterial. A disfunção endotelial, decorrente da hiperglicemia e da hiperinsulinemia, se apresenta como fator-chave nesta associação (HAWLEY e HOURMARD, 2004; CARVALHO, COLAÇO e FORTES, 2006; NATALI et al., 2006; HAMILTON et al., 2007; HARTGE et al., 2007) (Figura 3).

(PKC), que por sua vez estimula a via Raf-MEK-ERK1/2, resulta na fosforilação em serina do IRS-1 e da PI3K e impede a ativação da eNOS e a produção de NO (SCHAAN, 2003; CARVALHO-FILHO, 2007). Esta fosforilação em serina também é estimulada diretamente pela hiperinsulinemia decorrente do DM₂ e pelas altas concentrações de ácidos graxos livres (AGLs) e de interleucinas como IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma característica da resistência à insulina e da obesidade (HARTGE et al., 2007).

A obesidade associada ao DM₂ resulta em hiper-reatividade do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), um eixo endócrino com grande influência no tônus vascular. No SRA, a renina liberada pelas células justaglomerulares dos rins atua sobre o angiotensinogênio presente na corrente sanguínea, que forma a angiotensina I (Ang I), transformada em AngII nos pulmões por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA). Como a AngII é um potente vasoconstritor, que ao se ligar a seu receptor AT₁ promove o aumento do Ca²⁺ intracelular e ativa a PKC, seu aumento resulta em menor produção de NO (ZAGO e ZANESCO, 2006; CARVALHO-FILHO, 2007). Além disso, a ECA é ponto de interação do SRA com o Sistema Calicreína-cininas (SCC), cujo principal efetor é a BK, um dos principais estímulos químicos da atividade da eNOS. A ECA degrada a BK, tornando-a inativa, o que prejudica a produção de NO e a vasodilatação. A BK também inibe fosfatases que impedem a fosforilação em tirosina do IRS-1 e da PI3K, auxiliando na captação de glicose. Assim, quando a mesma é degradada pela ECA, esta função também é prejudicada. Em indivíduos com DM₂, isso resulta em alterações hemodinâmicas e metabólicas que levam a diversas complicações.

A associação de dislipidemias ao DM₂ provoca aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Estas ativam as interleucinas e diminuem a biodisponibilidade de NO. O LDL é ainda oxidado pelas ROS, contribuindo para a instalação de um estado pró-aterosclerótico, que aumenta os riscos de doenças cardiovasculares (NATALI, 2006; ZAGO e ZANESCO, 2006).

Como em um círculo vicioso, a disfunção endotelial decorrente do DM₂ contribui gradativamente para os problemas no metabolismo da glicose e, neste contexto, fica evidente a importância de medidas voltadas à manutenção da integridade do endotélio, a fim de promover a liberação adequada de NO, prevenir os danos associados à disfunção endotelial e melhorar o controle glicêmico dos indivíduos com DM₂. Alguns estudos mostram que o exercício físico promove, entre

outros benefícios, a melhora da função endotelial, de maneira aguda e crônica (DE FILLIPIS et al. 2006, CARVALHO-FILHO, 2007; HAMILTON et al., 2007; ZHU et al., 2007).

4.5 Alterações metabólicas no DM2

A consequência da RI no músculo esquelético é a menor translocação de GLUT-4 para a membrana e a prejudicada captação celular de glicose. Isto foi confirmado pelos achados de Kennedy et al. (1999), que encontraram uma concentração de GLUT-4 na membrana dos miócitos 32 % menor em indivíduos com DM₂ se comparados a indivíduos saudáveis. Em outro estudo, Gaster et al. (2001) mostraram menor expressão de GLUT-4 nas fibras musculares de DM₂ obesos do que em indivíduos magros, relacionada à reduzida captação de glicose estimulada pela insulina também nestes indivíduos. Essa redução pode ser atribuída a problemas nas proteínas sinalizadoras da cascata da insulina. Por exemplo, Anai *et al.* (1998) encontraram redução de 40% na expressão de IRS-1 e de 22% na expressão de IRS-2 em ratos Zucker obesos e resistentes à insulina, em relação a controles não-obesos, o que resultou em uma menor fosforilação em tirosina como resposta à insulina. Além disso, a atividade da PI3K associada à IRS-1 foi reduzida em 46% e a atividade associada à IRS-2 foi reduzida em 24% em relação àquela dos animais controles. Fica evidente, pois, que a obesidade tem papel fundamental no desenvolvimento da RI, como demonstrado pela correlação inversa entre o índice de massa corporal (IMC) e a concentração de GLUT-4 na membrana (GASTER et al., 2001).

Esta abordagem lipocêntrica elucida alguns dos mecanismos envolvidos na prejudicada ação da insulina e em outras alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios presentes no DM₂. Maior concentração de ácidos graxos livres e maior acúmulo muscular e hepático de lipídios são características de indivíduos com DM₂ e levam a alterações na utilização de substratos energéticos, na regulação enzimática, na sinalização intracelular e na transcrição gênica (BRUCE e HAWLEY, 2004). Entre as alterações está uma maior contribuição da oxidação de gorduras como fonte energética e a menor síntese de glicogênio muscular (BRAUN et al., 2004; METZ et al., 2005).

Por outro lado, existem evidências de que, apesar na prejudicada ação da insulina, indivíduos com DM₂ não têm disfunção na captação de glicose estimulada pela contração muscular (TAGUCHI et al., 2000; BRAUN et al., 2004; MONTANARI et al., 2005). Por conseguinte, o exercício físico tem sido sugerido como eficaz medida não-farmacológica na busca por um melhor controle glicêmico de indivíduos com DM₂, por promover a captação de glicose por vias não insulino-dependentes. Em resposta ao exercício, ocorre maior translocação de GLUT-4, mediada pela liberação de substâncias como ON, cálcio, adenosina e cininas, especialmente a bradicinina (BK) (GREIWE, HOLLOSZY e SEMENKOVICH, 2000; RICHTER, DERAIVE e WOJTASZEWSKI, 2001; HENRIKSEN, 2002; FARREL, 2004).

4.6 Importância do Controle Glicêmico no DM2

O controle glicêmico no DM₂ é fundamental para prevenir as complicações decorrentes da hiperglicemia crônica, que estão associadas à redução da qualidade de vida e ao elevado risco de morte dos pacientes (WHITE et al., 2003, GAUDET-SAVARD et al., 2007). Um dos exames laboratoriais mais importantes na determinação dos objetivos do controle glicêmico é a dosagem da hemoglobina glicada (HbA_{1c}). Descoberta há mais de 25 anos, a HbA_{1c} é formada pela ligação não enzimática da glicose à hemoglobina e representa a concentração média de glicose plasmática nas últimas 8-12 semanas. Tal substância é importante na patogênese das complicações de longo prazo, associadas ao DM₂, e é um indicador de risco cardiovascular e de mortalidade em diabéticos (STRATTON et al., 2000, 2006; HARDING et al., 2001; KHAW et al., 2001; DUNSTAN et al., 2002; WHITE et al., 2003; NATHAN, TURGEON e REGAN, 2007). Um aumento de 1% na concentração de HbA_{1c} está associado a um risco de morte aumentado em 30-40% (KHAW et al., 2001). Por outro lado, a redução de um ponto percentual na HbA_{1c} reduz em 21% as complicações gerais e a mortalidade associada ao DM₂, em 35% as complicações cardiovasculares, em 37% as complicações microvasculares, em 14% a incidência de infarto do miocárdio e em 43% as amputações ou mortes por doença vascular periférica (STRATTON et al., 2000, 2006; KHAW et al., 2001; DUNSTAN et al., 2002; WHITE et al., 2003).

Tomados em conjunto, estes dados apontam para a grande importância de intervenções diárias que auxiliem no controle glicêmico dos diabéticos tipo 2, que incluem, além de medidas medicamentosas, alterações nos hábitos alimentares e no estilo de vida (STEPHENS et al., 2004). De fato, estudos apontam o uso de hipoglicemiantes orais e o efeito agudo do exercício físico na redução da glicemia como contribuintes para a diminuição da HbA_{1c} e dos riscos associados ao DM₂. (GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA – A_{1c}, 2004).

No que diz respeito à dieta, sabe-se que uma alimentação balanceada é fundamental para o controle da lipídemia (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999). Indivíduos diabéticos geralmente apresentam dislipídemia, com um padrão lipoprotéico caracterizado por altas concentrações de triglicérides e LDL colesterol e baixas concentrações de HDL (GUMBINER e BATTIWALLA, 2002; SOLANO e GOLDBERG, 2006). Uma alteração desse quadro é fundamental para um melhor controle glicêmico em indivíduos com hiperglicemia de moderada a severa, e isto pode ser alcançado pela prática regular de exercícios físicos (SOLANO e GOLDBERG, 2006).

Assim como para indivíduos saudáveis, a adoção de um estilo de vida ativo promove diversos benefícios para portadores de DM₂ e tem sido considerada uma das principais intervenções no tratamento desta doença. Isso se deve à grande capacidade que o exercício físico tem de atuar na melhora do controle glicêmico nestes pacientes (KROOK, WAALBERG-HENRIKSON e ZIERATH, 2004; SOLANO e GOLDBERG, 2006). De acordo com Scheffel et al. (2004), 43% dos pacientes diabéticos em atendimento ambulatorial apresentam quatro fatores de risco associados ao DM₂.

4.7 Exercício Físico e Diabetes

Existem várias evidências de que o exercício físico desempenha importante papel na prevenção e tratamento do DM₂ e de doenças associadas, por proporcionar benefícios tanto crônicos como agudos (ISHII et al., 1998; PORIER et al., 2001; DUNSTAN et al., 2002; WHITE et al., 2003; HAWLEY E HOUMARD, 2004; SRIWIJITKAMOL et al., 2007; VENABLES et al., 2007). Dentre os diversos

benefícios do exercício (p.e. cardiovasculares, metabólicos, na composição corporal, na capacidade funcional, emocionais, etc.), este trabalho dá ênfase especial aos efeitos agudos do exercício físico sobre a glicemia e respostas fisiológicas associadas.

4.7.1 Efeitos Crônicos do Exercício Físico sobre a glicemia em indivíduos com DM₂

Entre os efeitos benéficos do exercício físico regular para os diabéticos tipo 2 estão o aumento da tolerância à glicose, da sensibilidade à insulina, da expressão de GLUT-4 e do fluxo sanguíneo para o músculo esquelético, somados à redução da produção de glicose hepática, da pressão arterial e da lipemia. Além disso, o exercício crônico promove perda de peso e melhora do condicionamento cardiovascular e do controle glicêmico, que por si só ajudam a prevenir as conseqüências do estado diabético (GASTER et al., 2001; DUNSTAN et al., 2002; HENRIKSEN, 2002; IVY, 2004; KROOK, WAALBERG-HENRIKSON e ZIERATH, 2004; SOLANO e GOLDBERG, 2006).

Ao analisar os efeitos de seis meses de treinamento com exercícios resistidos, associados a uma dieta adequada para portadores de DM₂, Dunstan et al. (2002) observaram que tal estratégia promoveu a redução da HbA_{1c} em 2/3 de seu valor inicial, além de reduzir os valores da pressão arterial. Já no estudo de Ishii et al. (1998), indivíduos diabéticos tipo 2 apresentaram um aumento de 48% na sensibilidade à insulina após 4-6 semanas de treinamento resistido. Sugere-se que outro provável mecanismo para a melhora da homeostase da glicose em resposta ao treinamento é a maior expressão/ativação de proteínas-chave como IRS-1 e PI3K (KROOK et al., 2004), envolvidas nas etapas iniciais do mecanismo que envolve a translocação de GLUT-4.

4.7.2 Efeitos agudos do Exercício Físico sobre a glicemia em indivíduos com DM₂

As alterações crônicas promovidas pelo treinamento devem-se ao acúmulo de respostas metabólicas agudas frente às sessões isoladas de exercício. De fato, uma única sessão de exercício tem se mostrado eficaz para reduzir a glicemia e a insulinemia de portadores de DM₂, o que pode ocorrer por mecanismos dependentes ou independentes da insulina (POIRIER et al., 2001; DUMKE et al., 2002; HENRIKSEN, 2002).

Poirer et al. (2001) verificaram redução da glicemia e da insulinemia em diabéticos tipo 2 após sessão aguda de exercício aeróbio a 60% do VO_{2pico}. Tal resposta foi mais pronunciada quando os indivíduos ingeriam café da manhã antes da realização do exercício, mostrando que a hiperglicemia induzida pela alimentação prévia pode potencializar o efeito hipoglicemiante do exercício. Isso reforça o efeito benéfico do exercício para diabéticos tipo 2, auxiliando no controle glicêmico pós-prandial.

Kennedy et al. (1999) sugerem que a maior captação de glicose em decorrência do exercício se deva ao aumento da translocação de GLUT-4 para a membrana. Neste estudo, os autores encontraram uma concentração de GLUT-4 na membrana 74% maior após o exercício em cicloergômetro, se comparada aos valores de repouso. De acordo com Taguchi et al. (2000), a contração muscular durante o exercício aumenta a translocação de GLUT-4 para a membrana, possibilita maior captação de glicose pelo músculo e, conseqüentemente, reduz a glicemia. Desta forma, o exercício físico tem um efeito hipoglicemiante semelhante à insulina, o que é especialmente importante para diabéticos tipo 2.

Entre os mecanismos envolvidos na captação de glicose estimulada pela contração muscular, estão: 1) aumento da atividade da quinase ativada por AMP (AMPK), devido à redução de fosfocreatina e adenosina trifosfato (ATP); 2) a ativação da via cálcio-calmodulina, a partir do cálcio liberado após a despolarização da membrana celular; 3) ativação dos componentes do importante sistema caliceína-cininas (SCC). Estes fatores estimulam a translocação do GLUT-4 de maneira não insulino-dependente, facilitando a captação de glicose pelas células (MIYATA et al., 1998; TAGUCHI et al., 2000; DUMKE et al., 2002; GIBAS et al.,

2004; JESSEN e GOODYEAR, 2005; MONTANARI et al., 2005; SUH, PAIK e JACOBS, 2007).

4.8 Sistema Calicreína-Cininas

Descoberto em 1909 por Abelous e Bardier, o sistema calicreína-cininas (SCC) é um complexo endógeno envolvido em diversos processos fisiológicos e patológicos e composto pela enzima calicreína, pelos precursores cininogênios e pelos peptídeos vasoativos cininas (WANG, CHAO e CHAO, 1997; PESQUERO e BADER, 1998; CAMPBELL, 2000; TSCHÖPE et al., 2004; SCHMAIER et al., 2002; MOREAU et al., 2005; SHARMA, 2006). A calicreína é uma serino-protease (possui uma serina em seu sítio catalítico), ou cininogenase, encontrada em células glandulares, neutrófilos e fluidos biológicos, e que em humanos se apresenta nas formas tecidual e plasmática (PESQUERO e BADER, 1998; SHARMA, 2006). Já os cininogênios são proteínas multifuncionais sintetizadas no fígado e derivadas principalmente das α -2-globulinas. Em humanos, circulam no plasma e outros fluidos corporais sob duas formas: cininogênios de alto peso molecular (HK), clivados principalmente pela calicreína tecidual e cininogênios de baixo peso molecular (LK), clivados principalmente pela calicreína plasmática (MOREAU et al., 2005; SHARMA, 2006). A calicreína tecidual é sintetizada nas células como um precursor conhecido como pró-calicreína e, após convertida em uma forma ativa pela clivagem do aminopeptídeo terminal, exerce funções parácrinas atuando sobre o LK e promovendo a liberação de cininas. Esta forma é encontrada em órgãos como rins, coração e tecido sinovial (CARRETERO, 2005; MOREAU et al., 2005; SHARMA, 2006). A calicreína plasmática também circula em uma forma inativa, conhecida como pré-calicreína (PK) ou Fator de Fletcher, encontrada em complexo com o cininogênio de alto peso molecular (complexo PK-HK). O SCC plasmático também é conhecido como sistema de contato plasmático (MOREAU et al., 2005) e existem dois modelos que explicam sua atuação para liberação das cininas.

O primeiro modelo é dependente do Fator XII da coagulação que, mediante contato do complexo PK-HK com células endoteliais, é convertido em Fator XII ativado (Fator XIIa ou Fator de Hageman). O Fator XIIa atua sobre a PK, convertendo-a em calicreína ativa, que cliva o HK para liberar as cininas (MOREAU

et al., 2005; SHARMA, 2006). No segundo modelo, o principal ativador da cascata não é o Fator XII, mas sim uma serino-protease chamada prolil-carboxipeptidase (PRCP). Assim, o complexo PK-HK se liga a outro complexo receptor multiprotéico localizado na membrana das células endoteliais, onde a PRCP é constantemente ativa. Esta atua ativando a PK em calicreína, que cliva o HK para liberar as cininas (SCHMAIER, 2002).

Cininas são potentes peptídeos vasoativos, liberados como resultado da ação enzimática da calicreína sobre o cininogênio e que estão envolvidas na homeostase cardiovascular, na função renal e nos processos inflamatórios e algésicos, mediando respostas como aumento da permeabilidade vascular, relaxamento e contração do músculo liso, transporte iônico, metabolismo da glicose e vasodilatação, (MADEDDU et al., 1997; WANG, CHAO e CHAO, 1997; KISHI et al., 1998; PESQUERO e BADER, 1998; BLAIS JR et al., 1999; CAMPBELL, 2000; TSCHÖPE et al., 2000; CHRISTOPHER, VELARDE e JAFFA, 2001; CHRISTOPHER et al., 2001; VELARDE, 2002; GIBAS et al., 2004; CARRETERO, 2005; MOREAU et al., 2005; SHARMA, 2006). Entre as principais cininas está a bradisinina (BK), formada a partir da ação da calicreína plasmática sobre o HK, a calidina e a metionil-lisil-BK, formadas a partir da ação da calicreína tecidual sobre o LK e o HK (CAMPBELL, 2000; DUMKE et al., 2002; SHARMA, 2006). A concentração circulante de cininas é muito pequena (<3 fmol/ml) para causar efeitos sistêmicos, o que sugere sua atuação autócrina ou parácrina (CARRETERO, 2005; MOREAU et al., 2005). As cininas desempenham suas ações a partir da interação com dois tipos de receptores: B₁ e B₂, presentes em células endoteliais, neurônios sensitivos, musculatura lisa, células epiteliais e alguns leucócitos (WANG, CHAO e CHAO, 1997; PESQUERO e BADER, 1998; CHRISTOPHER et al., 2001; MOREAU et al., 2005; SHARMA, 2006).

Os receptores B₁ são pouco expressos em condições normais e têm maior afinidade por metabólitos des-Arg das cininas. Mediam respostas inflamatórias e efeitos contráteis na musculatura visceral em condições patológicas, e, por isso, em casos de lesões bacterianas, trauma tecidual, anoxia e infarto, entre outros, sua expressão sofre *up*-regulação mediada por vias da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). Já os receptores B₂ são os mais comuns, têm maior afinidade por cininas intactas, como a BK, mediando a maior parte de suas ações (WANG, CHAO e CHAO, 1997; KISHI et al., 1998; PESQUERO e BADER, 1998; TSCHÖPE

et al., 2000; CHRISTOPHER et al., 2001; CHRISTOPHER, VERLARDE e JAFFA, 2001; MONTANARI et al., 2005; MOREAU et al., 2005; SHARMA, 2006). Além de ser influenciado pela interação com outras vias metabólicas, o metabolismo da BK também é regulado por substâncias presentes no plasma, células endoteliais e tecidos: as cininases.

As cininases são responsáveis pela inativação da BK e entre as principais estão a cininase 1, a cininase 2 e a aminopeptidase P. A cininase 1 ou carboxipeptidase N e M (CPN e CPM) transforma a BK no metabólito des-Arg-BK mais ativo via receptores B₁. A cininase 2 ou enzima conversora da angiotensina (ECA), produzida no pulmão, inativa a BK no metabólito BK₁₋₅ e atua sobre o sistema renina-angiotensina (SRA), que contrabalança o SCC. A aminopeptidase P inativa a BK e a des-Arg-BK, transformando-as respectivamente nos metabólitos BK₂₋₉ e BK₂₋₈ (DUMKE et al., 2002; SCHMAIER, 2002; MOREAU et al., 2005; SHARMA, 2006).

4.9 Sistema calicreína-cininas e metabolismo da glicose: relação com o exercício físico

A interação da BK com os receptores B₂ promove, entre outras respostas, a liberação de óxido nítrico (NO), de ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e de prostaciclina (PGI₂), o que resulta em importante vasodilatação. (PESQUERO e BADER, 1998; SHARMA, 2006; CARVALHO e FILHO, 2007).

Este efeito da BK tem demonstrado envolvimento com o metabolismo da glicose, uma vez que, em decorrência da vasodilatação ocorre melhora do fluxo sanguíneo capilar, aumentando o transporte e a distribuição de glicose e insulina para os músculos e tecido adiposo (PESQUERO e BADER, 1998; TAGUCHI *et al.*, 2000; CARVALHO e FILHO, 2007). De fato, as propriedades hipoglicemiantes da BK têm sido estudadas desde a década de 30 (GIBAS et al., 2004) e estudos mostram que a mesma pode estimular a secreção de insulina, potencializar a ação deste hormônio ou, ainda, exercer seu efeito de maneira direta, por vias não insulino-dependentes (MIYATA et al., 1998; TAGUCHI et al., 2000; GIBAS et al., 2004; MONTANARI et al., 2005).

Logo, a BK se apresenta como candidata para explicar, ao menos em parte, o efeito benéfico do exercício em aumentar a captação de glicose, de maneira

dependente e/ou independente da insulina e, de fato, vários estudos demonstram que a contração muscular estimula a liberação de BK (KISHI et al., 1998; BLAIS JR et al., 1999; TAGUCHI et al., 2000; DUMKE et al., 2002).

A BK atua sobre a via de sinalização da insulina, estimulando a fosforilação do seu receptor (IR) e do substrato 1 deste receptor (IRS-1), inibindo as fosfatases que desfosforilam a unidade beta do IR e o IRS-1 ou aumentando a translocação do GLUT-4, resultando, de maneira geral, no aumento da sensibilidade à insulina (TAGUCHI et al., 2000; GIBAS et al., 2004; MONTANARI et al., 2005; CARVALHO e FILHO, 2007). Curiosamente, o estudo de Kishi et al. (1998) mostrou que a BK não aumentou a fosforilação do IR ou IRS-1 em miotubos L6, embora tenha aumentado a translocação do GLUT-4 estimulada pela insulina. Além de exercer efeito adicional sobre a ação da insulina, nesse estudo a BK também desencadeou diretamente a translocação do GLUT-4 e o aumento na captação de glicose, de maneira independente da insulina ou de outras substâncias envolvidas na via de sinalização da mesma, como PI3K e a proteína quinase C (PKC). Todavia, esta estimulação direta foi dependente de certa concentração de Ca^{2+} e do número de receptores B_2 presentes na superfície celular, e a glicose captada pela via da BK foi utilizada principalmente como combustível para a contração muscular e não para a glicogênese ou lipogênese, reforçando o potencial papel da BK durante o exercício.

Embora o GLUT-4 seja o principal transportador de glicose no músculo esquelético, o aumento da translocação de GLUT-1, em resposta ao exercício, pode contribuir para uma maior captação de glicose e esta translocação também é estimulada pela BK (KISHI et al., 1998). Dumke et al. (2002) encontraram em estudos *in vitro* que a captação de glicose estimulada pela contração muscular em plasma com calicreína foi reduzida após a adição de inibidores da mesma, corroborando o papel do SCC na captação de glicose. Os efeitos da calicreína e da BK sobre a captação de glicose estimulada pelo exercício, principalmente os exercidos por vias independentes da insulina, são relevantes para indivíduos com DM₂, que têm problemas na via de sinalização e conseqüentemente na ação deste hormônio.

Neste contexto, o estudo de MONTANARI et al. (2005) mostrou que a inserção do gene da calicreína humana em ratos com DM induzido por streptozotocina (DM-STZ) melhorou os parâmetros fisiológicos associados à doença, promoveu redução significativa da glicemia, colesterolemia e trigliceridemia, além de

maior translocação de GLUT-4 para a membrana celular e melhora da função cardíaca. Com relação à BK, porém, existe evidência de que a mesma é liberada no músculo esquelético ativo de indivíduos saudáveis, mas que isso não ocorre em indivíduos com DM₂ (WICKLMAYR et al., 1989). Tais controvérsias podem estar associadas ao controle glicêmico dos indivíduos com DM₂.

TAGUCHI et al. (2000) mostraram que o exercício físico é capaz de aumentar a concentração plasmática de BK em ratos saudáveis e naqueles com DM-STZ moderado, mas não nos animais com DM-STZ severo. O mesmo estudo apresentou resultados semelhantes para humanos, entre os quais apenas indivíduos saudáveis ou com DM₂ bem controlado ($HbA_{1c} < 8.0\%$) tiveram aumento de BK estimulado pelo exercício, embora a magnitude desta resposta tenha sido menor, significativa, nos indivíduos com DM₂. Já indivíduos com controle glicêmico ruim ($HbA_{1c} > 8,0\%$) não apresentaram aumento da BK em resposta ao exercício. Estes fatos reforçam a importância de um controle glicêmico satisfatório em indivíduos com DM₂, uma vez que, além de seus efeitos hipoglicemiantes, a BK está envolvida em mecanismos de proteção cardiovascular, inclusive aqueles associados ao condicionamento físico (CAMPBELL, 2000; SHARMA, 2006).

Em modelos animais, o DM-STZ está associado a uma redução da concentração cardíaca de calicreína ativa (MONTANARI et al., 2005) e uma resposta similar em humanos se relaciona à alta incidência de doenças cardiovasculares em indivíduos com DM₂, uma vez que evidências demonstram o papel das alterações do SCC na patogênese das doenças cardiovasculares (CARRETERO, 2005; SHARMA, 2005).

Por outro lado, Velarde (2002) aponta para um aumento da concentração de calicreína renal e urinária em indivíduos com DM₂, que pode levar à uma up-regulação do SCC e aumentar a concentração de BK. Apesar dos efeitos benéficos da BK, como o estímulo à translocação de GLUT-1 e GLUT-4 nos miócitos e à secreção de insulina pelo pâncreas, é importante ressaltar que as cininas também têm propriedades pró-inflamatórias, com efeitos negativos. Entre estes efeitos, está o aumento excessivo na permeabilidade vascular, que leva à formação de angioedema, e o aumento da expressão de fatores de crescimento, como o TGF- α , da concentração de Ca^{2+} , de MAPK e de PKC, que estão associados à aterosclerose e à diminuição da função endotelial. Estas respostas parecem ser exacerbadas em meios com concentração de glicose acima de 25mM, um valor equivalente à

glicemia de indivíduos com DM₂ (KISHI et al., 1998; CHRISTOPHER et al., 2001; VELARDE, 2002).

Assim, fica evidente a existência de controvérsias, o que torna relevante a realização de estudos verificadores da resposta do SCC ao exercício físico realizado por indivíduos com DM₂ e a sua relação com as respostas glicêmicas e insulinêmicas destes. Além disso, como a intensidade do exercício físico tem importantes efeitos sobre a glicemia e a insulinemia (WINDER et al., 1985; SIMÕES et al., 1998, 1999, 2003), a mesma pode influenciar as respostas das proteínas plasmáticas do SCC (TAGUCHI et al., 2000) e, portanto, merece ser investigada.

4.10 Parâmetros de avaliação funcional e prescrição de intensidades de exercício

Dentre os parâmetros de avaliação da aptidão aeróbia e de prescrição de intensidades de exercício, destacam-se o consumo máximo de oxigênio (VO_{2máx}) e o Limiar Anaeróbio (LAn) (BASSETT e HOWLEY, 2000; CAPUTO, GRECO e DENADAI, 2005).

O VO_{2máx} é definido como a maior taxa de oxigênio captada pelos pulmões, transportada na corrente sanguínea e utilizada pelas células. Está associado à capacidade de ressíntese aeróbia de adenosina trifosfato (ATP) e indica o nível de condicionamento cardiorrespiratório do indivíduo (WASSERMAN et al., 1973; FOSTER et al., 1996; BASSETT e HOWLEY, 2000). O VO_{2max} pode ser identificado a partir de um exercício incremental utilizando-se critérios como o ponto no qual ocorre um platô no consumo de oxigênio (VO₂), atingi-se a frequência cardíaca máxima predita para a idade, a razão de trocas respiratórias se eleva acima de 1 e a concentração de lactato ultrapassa 8 mM (DUNCAN et al., 1997). Entretanto, para alguns indivíduos, principalmente dentre populações especiais, a exaustão ocorre antes que o VO_{2max} seja atingido. Isto se deve possivelmente à instalação precoce de uma fadiga periférica em consequência de limitações metabólicas. Nestes casos, o consumo de oxigênio atingido no momento da exaustão é chamado de VO_{2pico}, que não necessariamente corresponde ao VO_{2max} (DE FILLIPIS et al., 2006; TIMMIS, CHAITMAN e CRAGER, 2006).

A capacidade aeróbia é determinada também pelo consumo de oxigênio durante o exercício submáximo, que está associado à dependência de diferentes vias metabólicas. Um marcador da transição aeróbia-anaeróbia dos processos de produção de energia é o Limiar Anaeróbio (LAn). A partir do LAn há o aumento exponencial da concentração de lactato, redução do pH sanguíneo e aumento dos equivalentes respiratórios de oxigênio (VE/VO_2) e gás carbônico (VE/VCO_2). (WASSERMAN e KOIKE, 1992; SIMÕES et al., 1998, 1999, 2003; PARDONO, 2005)

Em intensidades abaixo do LAn, há predominância das vias oxidativas, porém, a partir deste ponto, as vias glicolíticas passam a ter importante contribuição na geração da energia necessária para manter o exercício. Portanto, quanto maior o percentual do VO_{2max} atingido na intensidade relativa ao LAn, maior a capacidade de manter o exercício por meio de vias oxidativas e maior a aptidão aeróbia.

Dentre os métodos mais utilizados para determinação do LAn estão as análises das cinéticas do lactato sanguíneo (BISCIOTTI et al., 2003; PARDONO, 2005), da ventilação (EDWARDS, CLARK e MACFADYEN, 2003; AMANN, SUBUDHI, FOSTER, 2004), e, mais recentemente, da glicemia (SIMÕES et al., 1998, 1999, 2000, 2003).

Em intensidades a partir do LAn, existe um aumento da atividade nervosa simpática (ANS) no intuito de desencadear respostas fisiológicas que permitam suportar o stress imposto ao organismo. Isto implica em uma maior secreção de catecolaminas, com aumento do débito cardíaco, do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa e da liberação de hormônios hiperglicemiantes, que levam à importantes alterações metabólicas. A maior ativação das vias glicolíticas provoca também um aumento exponencial na produção de metabólitos, como o lactato sanguíneo, que permite identificar o Limiar de Lactato (LL).

O LL é identificado como o ponto a partir do qual a taxa de produção de lactato sanguíneo supera a taxa de remoção, resultando na inflexão da sua curva de concentração durante um teste incremental (McLELLAN, 1985). Segundo Dickhuth et al. (1999), o LL apresenta considerável reprodutibilidade ($r = 0,90$) e, portanto, o mesmo é uma bom parâmetro para avaliação funcional e para prescrição de intensidades de exercício em populações especiais.

As altas concentrações de lactato sanguíneo resultam em acidose metabólica que promove queda do pH, tamponada pela liberação de íons bicarbonato. Este tamponamento gera alterações marcantes nas respostas ventilatórias, com aumento

significativo no equivalente respiratório de gás carbônico (VE/VCO_2) (WASSERMAN e McILROY, 1964; BERRY et al., 1991), e permite a determinação do Limiar Ventilatório (LV).

Por fim, o aumento da ANS inibe a ação da insulina e estimula hormônios hiperglicemiantes, como o glucagon, a aumentar a produção de glicose, no intuito de impedir a ocorrência de hipoglicemia além dos limites fisiológicos. Com isto, ao contrário do que ocorre em intensidades mais baixas de exercício, a produção de glicose supera sua produção, levando ao aumento da glicemia. Assim, é possível determinar o ponto de menor valor glicêmico durante o exercício, conhecido como Limiar Glicêmico (LG) (SIMÕES et al., 1998; SIMÕES et al., 1999; SIMÕES et al., 2000). Logo, a identificação do LAn em indivíduos com DM₂ permite a prescrição de exercícios em intensidades que promovam os benefícios desejados sem implicar em desequilíbrios metabólicos e hemodinâmicos que tragam riscos significativos para esta população.

A transição aeróbia-anaeróbia dos processos de produção de energia envolve ainda alterações em nível de utilização de substratos como fonte de energia. Um dos métodos indiretos para a estimativa da oxidação de carboidratos (CHO) e gorduras é a Razão de Trocas Respiratórias (R), obtida pela relação entre o débito de CO₂ (VCO₂) e o consumo de oxigênio (VO₂) (POWERS e HOWLEY, 2000). A análise do R auxilia, portanto, na compreensão do principal substrato energético utilizado em determinada atividade.

Verifica-se, pois, a importância da identificação do LAn para indivíduos com DM₂, bem como a análise do efeito do exercício em intensidade relativa ao LAn sobre as respostas glicêmicas e insulinêmicas dos mesmos, associando-as à atividade das caliceínas plasmáticas.

5 METODOLOGIA

5.1 Participantes

A amostra foi composta por 20 indivíduos, de ambos os sexos e sedentários, que compuseram os seguintes grupos: 1) Diabéticos (DB; n = 9) e 2) Não-Diabéticos (ND; n = 11) e cujas características estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Caracterização da amostra

	DB (n = 9)	ND (n = 11)
Idade (anos)	55 ± 2 *	47 ± 1
Sexo (homens/mulheres)	7/2	9/2
Massa Corporal (kg)	90 ± 6	83 ± 4
Estatuta (m)	1,71 ± 0,1	1,72 ± 0,1
IMC (kg/m ²)	30,7 ± 2	28,0 ± 1
Circunferência Abdominal (cm)	107 ± 4 *	93 ± 3
Glicemia de Jejum (mg.dL ⁻¹)	167 ± 11 *	92 ± 3
HOMA-IR	3,5 ± 1,9 *	1,3 ± 0,5
PAS de repouso (mmHg)	134 ± 6 *	117 ± 4
PAD de repouso (mmHg)	82 ± 2	76 ± 3
VO _{2pico} (ml.kg.min ⁻¹)	20 ± 2 *	28 ± 3
Tempo de DM ₂ (anos)	6 ± 1	-

*p < 0.05 em relação ao grupo ND. IMC: índice de massa corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; VO_{2max}: consumo de oxigênio pico

Dos indivíduos do grupo DB, todos utilizavam hipoglicemiantes orais como metformina e sulfoniluréia para controle do DM₂, 5 utilizavam diuréticos e antagonistas dos canais de cálcio para controle da pressão arterial, 2 utilizavam sinvastatina e ciprofibrato para controle da lipemia e 2 utilizavam antidepressivos como fluoxetina e amitriptilina. Entretanto, todos os medicamentos foram interrompidos 48 horas antes de cada sessão experimental, conforme item 5.3.5. Nenhum paciente fazia uso de insulina.

Os participantes do estudo foram recrutados a partir de divulgação feita nas Unidades de Saúde do Distrito Federal e todos assinaram um Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; Anexo A) e responderam um histórico de saúde (Anamnese; Anexo B) antes do início dos testes.

5.2 Critérios de Exclusão

A presença de pelo menos uma das seguintes condições determinava a não participação do indivíduo no estudo:

- Complicações severas decorrentes do DM₂, como pé diabético com feridas em tratamento;
- Problemas físicos ou cardiovasculares que impedissem a realização de exercício físico;
- Histórico de Acidente Vascular Cerebral ou Infarto do Miocárdio;
- Tabagismo;
- Mulheres pré-menopausa;
- Ter menos de 40 ou mais de 60 anos de idade

5.3 Procedimentos

Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (CEP/SES/DF), de acordo com parecer nº 087/2007.

O estudo seguiu o delineamento apresentado na Figura 4.

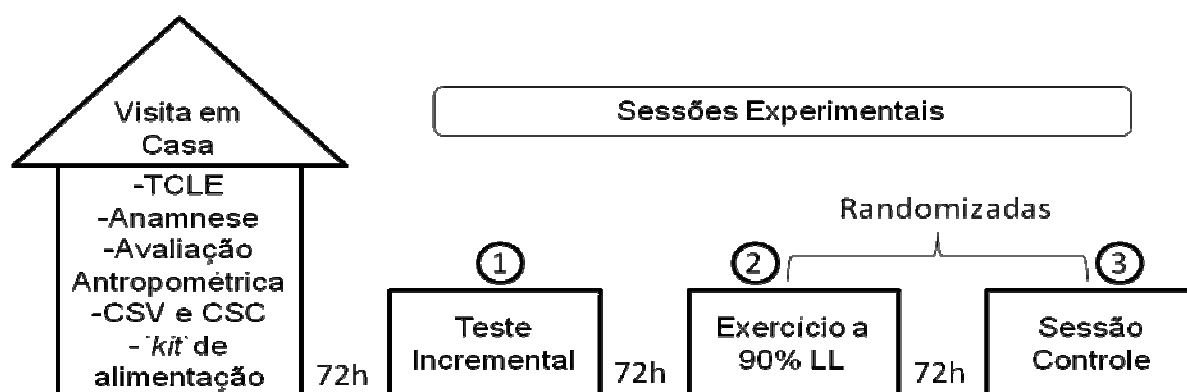


Figura 4 – Delineamento do Estudo. TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; CSV: coleta de sangue venoso; CSC: coleta de sangue capilarizado; LL: Limiar de Lactato

Após contato inicial com o participante, o mesmo recebeu uma visita em casa, para realização dos seguintes procedimentos: assinatura do TCLE, preenchimento da anamnese, avaliação antropométrica (item 5.3.1), coleta de sangue venoso (CSV) em jejum (item 5.3.2), para análise de insulina (item 5.3.8.2) e atividade da calicreína plasmática (item 5.3.8.3) e coleta de sangue capilarizado do lóbulo da orelha (item 5.3.3), para dosagem de glicemia de jejum utilizando um glicosímetro (Accu-check Advantage, Roche, Alemanha). Para esta visita, foi solicitado jejum de 12 horas e a interrupção dos medicamentos por 48 horas (item 5.3.5). Ao final, foi entregue ao participante um 'kit' de alimentação padronizada, descrito no item 5.3.4, para ser consumido na primeira das 3 sessões experimentais seguintes, que foram realizadas no Laboratório de Avaliação Física e Treinamento (LAFIT) da Universidade Católica de Brasília (UCB), em dias distintos e com intervalo mínimo de 72 horas entre as mesmas (item 5.3.6).

5.3.1 Avaliação Antropométrica

Na residência do participante, foi mensurada a circunferência abdominal, por meio de uma fita antropométrica com precisão de 0,1 cm (Sanny, AMB, Brasil). A mensuração da estatura foi realizada no LAFIT por ocasião da primeira sessão experimental, por meio de um estadiômetro com precisão de 0,1 cm (Sanny, AMB, Brasil). A massa corporal foi mensurada no início das 3 sessões experimentais e a média considerada para caracterização da amostra. Foi utilizada uma balança com precisão de 0,1 (Toledo, Brasil).

5.3.2 Coleta de Sangue Venoso (CSV)

A CSV foi realizada em todas as ocasiões por enfermeiros com habilitação e experiência neste procedimento. Na CSV de jejum, na casa do participante, após anti-sepsia local, 10ml de sangue foram retirados através da punção da veia antecubital, utilizando-se seringa (Becton Dickinson, USA) e agulha (Becton Dickinson, USA) descartáveis. O mesmo procedimento foi adotado para as coletas de repouso pré-exercício nos dias das sessões experimentais no laboratório. Para as outras coletas realizadas durante tais sessões (item 5.3.6), após anti-sepsia local, um

escalpe nº 21 ou 23 (Becton Dickinson, USA) foi introduzido na veia ante-cubital ou radial do braço direito dos voluntários, para possibilitar a coleta de 6ml de sangue nos momentos indicados no item 5.3.6.3. Em seguida, o sangue foi depositado em tubos vacutainer (Becton Dickinson, USA) como segue: 1,8ml em tubo contendo 100µl de solução de citrato a 3.2%, para posterior análise de calicreína plasmática (item 5.3.8.3); 2,2ml em tubo seco, para posterior análise de insulina (item 5.3.8.2).

As amostras de sangue foram centrifugadas a 1500 rpm por 15 minutos e alíquotas de 1ml de plasma depositadas em tubos Eppendorf, imediatamente armazenados a -20°C até o momento das análises.

Os momentos de realização de CSV durante as sessões experimentais estão indicados no item 5.3.6.

5.3.3 Coletas de Sangue Capilarizado (CSC)

Após anti-sepsia local, foi realizada a punção do lóbulo da orelha, por meio de lanceta descartável (Accu-check Softclix Pro, Roche, Alemanha). A primeira gota de sangue foi desprezada, a fim de evitar contaminação da amostra, em seguida foram coletados 25µl de sangue utilizando-se capilares de vidro heparinizados (Perfecta, Brasil) previamente calibrados. A amostra foi depositada em tubos Eppendorf contendo 50µl de Fluoreto de Sódio (NaF) [1%] e mantida a -20°C até o momento das análises de glicemia e lactato (item 5.3.8.1). Para os indivíduos do grupo DB, em alguns momentos, a CSC também foi utilizada para análise da glicemia capilar por meio de um glicosímetro, a fim de monitorar suas alterações durante a sessão experimental, verificar a possibilidade da continuação do teste e permitir que providências fossem tomadas em casos de hiperglicemia ou hipoglicemia severa. Os momentos de realização de CSV durante as sessões experimentais estão indicados no item 5.3.6.

5.3.4 'Kit' de alimentação padronizada

No dia das sessões experimentais, os participantes consumiram no jejum, duas horas antes do início da sessão, um 'kit' de alimentação padronizada, entregue previamente.

Este 'kit' foi composto por um Mini Bolo de 40g sabor Baunilha (Pullman®), um Suco Light de 200 ml sabor manga (Minute Maid Mais®) e um Biscoito Salgado Integral de 30g (Pit Stop®).

As quantidades de nutrientes foram pré-estabelecidas de maneira a haver um equilíbrio entre carboidratos, proteínas e gorduras adequado para a população diabética. No total, foram oferecidas 315 kcal provenientes de 51,6g de carboidrato (66,9%), 4,6g de proteínas (5,8%) e 9,5g de gorduras (27,1%).

O índice glicêmico do 'kit' é de 73,9, considerado moderado, e a carga glicêmica é de 39.2. Estes foram calculados com base em tabelas de alimentos similares e são adequados para a população diabética (FOSTER-POWELL, HOLT E BRAND-MILLER, 2002).

5.3.5 Interrupção de Medicamentos

Antes da visita inicial em casa e de cada sessão experimental no laboratório, os participantes que faziam uso de medicamentos fizeram *wash-out* por um período de 48 horas, de acordo com o tempo de ação dos mesmos, a fim de minimizar possíveis influências das drogas sobre as variáveis analisadas. O *wash-out* foi realizado de acordo com indicação médica e foi solicitado aos participantes que informassem aos pesquisadores quaisquer sintomas que viessem a sentir nesse período, para que as devidas providências fossem tomadas. Entretanto, não foram relatadas ocorrências nesse sentido por nenhum dos participantes. Além disso, é importante ressaltar todas as sessões experimentais foram realizadas na presença de um cardiologista e o que o laboratório tem infra-estrutura adequada para a realização de pesquisas com grupos especiais e para o atendimento de possíveis emergências.

5.3.6 Sessões Experimentais

Em dias distintos e sempre às 8 horas da manhã, os participantes realizaram primeiramente uma Sessão de Teste Incremental (TI; item 5.3.6.2.1) e em seguida, em ordem randomizada, uma Sessão de Exercício a 90% do Limiar de Lactato (LL) (90%LL; item 5.3.6.2.2), que representa uma atividade em domínio moderado de

intensidade e segue a linha de pesquisa desenvolvida em estudos anteriores deste grupo; e uma Sessão Controle (Cont; item 5.3.6.2.3). Foi solicitado aos participantes que evitassem a prática de atividades físicas e o consumo de bebidas alcoólicas ou cafeinadas nas 24 horas antecedentes aos testes e que seguissem as orientações com relação à alimentação padronizada e ao *wash-out* dos medicamentos. No dia do TI, os participantes realizaram um eletrocardiograma de repouso e apenas após a análise do mesmo e liberação do cardiologista para realização de exercícios, a sessão experimental teve efetivamente seu início.

As sessões experimentais se realizaram em ambiente calmo, tiveram início com a pesagem do participante e foram compostas pelos seguintes momentos: 1) repouso pré-exercício; 2) período de exercício ou correspondente; recuperação pós-exercício.

5.3.6.1 Repouso Pré-Exercício (Rep)

Nas três sessões experimentais (TI, 90%LL e CONT) os participantes permaneceram sentados por 20 minutos, utilizando protetor auricular para reduzir a influência de ruídos. Ao final deste período houve CSC (item 5.3.3) para análise de glicemia e lactato sanguíneo. Nos participantes do grupo DB, a glicemia de repouso foi analisada também por meio do glicosímetro (Accu-Check Advantage, Roche, Alemanha), a fim de verificar a possibilidade de realização do exercício, conforme indicado no item 5.3.7. Além disso, houve também CSV (item 5.3.2), para análise de insulina e calicreína plasmática (item 5.3.8).

5.3.6.2 Período de Exercício ou Correspondente

5.3.6.2.1 Sessão de Teste Incremental (TI)

O TI foi realizado em cicloergômetro eletromagnético (Lode, Excalibur, Netherland), tendo início com aquecimento a 60 rpm, sem carga, durante 1 minuto. Logo após, foi mantida a rotação e aplicada uma carga de 15 Watts, seguida por incrementos de 15 Watts a cada estágio de 3 minutos, até a exaustão voluntária. Ao

final de cada estágio do TI, foram obtidos dados de FC e Percepção Subjetiva de Esforço (PSE), por meio da Escala de Borg (BORG, 1982), e realizada CSC para análise de glicemia e lactato. Durante todo o teste, houve mensuração da frequência cardíaca (FC) (Polar S810, Kempele, Finlândia), acompanhamento eletrocardiográfico, e análise de parâmetros ventilatórios (Córtex Byophysik, modelo Metalyzer 3B).

Este teste também foi utilizado para avaliação cardiorrespiratória dos participantes e como base para a determinação dos limiares de lactato (LL), ventilatório (LV) e glicêmico (LG), conforme o item 5.3.8.5.

A potência pico (P_{pico}) atingida ao final do TI foi utilizada para o cálculo do coeficiente de potência relativa à massa corporal (CPR), através da seguinte fórmula:

$$\text{CPR} = P_{\text{pico}} / \text{Massa Corporal}$$

O momento relativo à exaustão está representado como 'Exe'.

5.3.6.2.2 Sessão de Exercício em Intensidade Constante (90%LL)

Foram realizados 20 minutos de exercício em cicloergômetro, em intensidade constante de 90% do LL determinado no TI, mantendo sempre 60 rpm. Aos 20 min de exercício (Exe), foram obtidos dados de FC e PSE e foi realizada CSC para análise de glicemia e lactato. Os parâmetros ventilatórios foram analisados durante todo o período de exercício.

5.3.6.2.3 Sessão Controle (Cont)

O participante permaneceu em repouso sentado durante os 20 minutos correspondentes ao exercício, período no qual foram analisados os parâmetros ventilatórios. Aos 20 min deste período (Exe), foram obtidos dados de FC e foi realizada CSC para análise de glicemia e lactato.

5.3.6.3 Recuperação Pós-exercício

Nas três sessões experimentais, o participante permaneceu sentado durante 135 minutos, utilizando protetor auricular para reduzir a influência de ruídos. A cada 15 minutos (R15, R30, R45, R60, R75, R90, R105, R120, R135) foi mensurada a FC, obtidos os dados de parâmetros ventilatórios por um minuto e realizada CSC, para análise de glicemia e lactato. Ainda, foi realizada CSV nos momentos R15, R45, R90 e R135 análise de insulina e caliceína.

Em R45, foi administrada ao participante uma solução de dextrose, conforme indicado no item 5.3.6.3.1. Em R45, R90 e R135, a glicemia foi analisada também por meio do glicosímetro, com a finalidade de verificar a possibilidade da ingestão da solução de dextrose e de monitorar as respostas glicêmicas à mesma. A Figura 5 apresenta o desenho experimental das sessões.

Repouso		Exercício/Controle	Recuperação Pós-Exercício									
20'		°	15	30	45	60	75	90	105	120	135	
°		°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	
*		*	#	‡	#	‡	‡	#	‡	‡	#	
#		£	‡		+			+			+	
+					‡			‡			‡	
‡					§							
* FC	* CSC	# CSV	+ Monitorização da Glicemia	‡ Análise ventilatória				£ PSE			§ CHO	

Figura 5 – Delineamento Experimental das Sessões. ° mensuração da frequência cardíaca; * coleta de sangue capilarizado para dosagem de glicemia e lactato sanguíneo; # coleta de sangue venoso para dosagem de insulina e da atividade da caliceína plasmática; □ Análise ventilatória; + monitorização da glicemia através do Accu-check Advantage; £ verificação da percepção subjetiva de esforço; § administração de carboidrato

5.3.6.3.1 Solução de carboidrato

A solução de carboidrato (CHO) administrada em R45 continha 0,5g de dextrose por quilograma de massa corporal do participante, diluídos em 5 ml de água para cada 1g de dextrose, com adição de 10 ml de suco de limão. Caso o valor de glicemia obtido por meio do glicosímetro em R45 se apresentasse acima de 200 mg.dL⁻¹, a solução de CHO não era administrada ao participante, a fim de evitar a ocorrência de hiperglicemia severa.

5.3.7 Valores de glicemia ideais para início e término dos testes

Com a finalidade de evitar episódios hipoglicêmicos ou hiperglicêmicos severos durante as sessões experimentais e visando a segurança dos participantes, foram estabelecidos valores de glicemia ideais para realização dos testes.

Seguindo as recomendações da American Diabetes Association (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2002) para prática de exercícios por portadores de DM₂, a sessão experimental foi realizada apenas quando a glicemia de repouso dos participantes estava acima de 100 mg.dL⁻¹ e abaixo de 250 mg.dL⁻¹. Caso contrário, as devidas providências eram tomadas e a sessão era interrompida e remarcada.

Ao final do período de recuperação pós-exercício, caso o participante apresentasse glicemia acima de 200 mg.dL⁻¹, eram realizados 10 minutos de exercício em cicloergômetro, em intensidade constante, com o objetivo de reduzir a glicemia, de modo que todos os participantes deixaram o laboratório apresentando valores abaixo de 180 mg.dL⁻¹.

5.3.8 Análises sanguíneas: glicose, lactato, insulina e caliceína plasmática

5.3.8.1 Glicose e lactato sanguíneos

As concentrações de glicose e de lactato foram determinadas por meio do analisador eletro-enzimático de glicemia e lactato (YSI 2700 STAT) e os valores obtidos são expressos em mg.dl⁻¹ e mM, respectivamente.

5.3.8.2 Insulina plasmática e determinação do HOMA-IR

As concentrações de insulina plasmática foram medidas por Quimioluminescência direta (ACS:180 – Sistema Automático de Quimioluminescência, Bayer HealthCare LLC), a partir de alíquotas de plasma obtidas conforme item 5.3.2. Este método é um imuno-ensaio tipo sanduíche de duas etapas e utiliza quantidades constantes de dois anticorpos. O primeiro anticorpo, contido no *Reagente Lite*, é um anticorpo anti-insulina monoclonal de camundongo, marcado com éster de acridina. O segundo anticorpo, já na Fase Sólida, é um anticorpo anti-insulina monoclonal de camundongo covalentemente ligado a partículas paramagnéticas. O sistema realiza automaticamente as seguintes

etapas: deposita 25µl de amostra em uma cubeta, adiciona 50µl de *Reagente Lite* e incuba por 5 min à temperatura de 37°C; deposita 250µl de Fase Sólida e incuba por 2,5min a temperatura de 37°C; separa, aspira e lava as cubetas com água reagente; coloca 300µl de Reagente 1 e a mesma quantidade de Reagente 2 para iniciar a reação quimioluminescente; em seguida informa o resultado.

Os reagentes citados acima fazem parte do Kit para dosagem de insulina e já são comercializados prontos, não existindo a necessidade de preparo ou diluições.

Antes do início das dosagens, foi feita uma calibração da curva mestra, conforme solicitado pelo fabricante.

Os valores de insulina, expressos em µU/L foram utilizados para o cálculo do HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), um índice de Resistência à Insulina, por meio da seguinte fórmula (MATTHEWS et al., 1985):

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Insulina de jejum } (\mu\text{U.L}^{-1}) \times \text{Glicemia de Jejum } (\text{mmol.L}^{-1})) / 22,5$$

5.3.8.3 Calicreína Plasmática

A atividade da calicreína nas amostras de plasma foram determinadas em duplicata por meio de ensaio fluorimétrico em um espectofluorímetro (Hitachi F2500 Japan), utilizando o substrato Z-FR-7-amino-4-metilcumarato, HCl (Z-FR-MCA, HCl – Merck/Calbiochem), na concentração de 7,2 mM e o inibidor específico para essa peptidase denominado N-(trans-4-aminometilciclohexano carbonil)-L-fenilalanina-4-carboximetil-anilida hidrocloreto (*PKSI-plasmatic-kallikrein serine protease inhibitor*), na concentração de 3.9mM e constante de inibição (Ki) de 0.81 microM (OKADA et al, 1995). As reações foram realizadas a 37°C em um cubeta de quartzo de 10.00mm (Hellma®, Germany) e 2ml, com tampão Tris-NaCl a 50mM e pH 7.4. Foi aplicado um intervalo de pré-incubação de 3 min e, com a adição de 7,2µl de substrato Z-FR-MCA, teve início a reação, que foi acompanhada por 300 segundos, com um feixe de luz de $\lambda_{\text{ex}}=380\text{nm}$ e $\lambda_{\text{em}}=460\text{nm}$ e 700V. Ao final deste período, foram adicionados 5µl de PKSI, e a reação foi acompanhada por mais 100 segundos. A diferença da hidrólise do substrato na presença e na ausência de PKSI foi então atribuída à atividade da calicreína presente na amostra.

5.3.8.4 Razão de trocas respiratórias (R) e oxidação de substratos

A mensuração dos parâmetros ventilatórios pelo método da calorimetria indireta permitiu a obtenção da razão de trocas respiratórias (R), dada pela razão VCO_2/VO_2 (POWERS e HOWLEY, 2000). O valor do R foi utilizado para o cálculo da contribuição percentual de CHO e gordura como substrato energético durante as sessões experimentais.

A estimativa do percentual da utilização de gorduras como substrato energético foi calculada por meio da seguinte fórmula (JEQUIER et al., 1987), que assume oxidação exclusiva de gorduras a um R de 0.707 e oxidação exclusiva de CHO a um R de 1.0.

$$\% \text{ Oxidação de Gorduras} = [1 - (R - 0,707) / (1 - 0,707)] \times 100$$

O percentual de energia proveniente da oxidação de CHO foi calculado através da seguinte fórmula (BRAUN et al., 2004).

$$\% \text{ Oxidação de CHO} = [(R - 0,71) / 0,29] \times 100$$

5.3.8.5 Determinação do Limiar Ventilatório, de Lactato e Glicêmico Durante Teste Incremental

5.3.8.5.1 Limiar Ventilatório (LV)

Para determinação do LV, os parâmetros ventilatórios foram analisados pela média dos 20 segundos finais de cada estágio de 3 minutos do TI, desprezando o primeiro minuto, destinado a aquecimento e realizado sem carga.

Os dados do VE/VO_2 e VE/VCO_2 foram plotados em gráfico de linha, correspondentes a carga de exercício, expressa em Watts (W), utilizando o software Microsoft Excell®.

O LV foi identificado na carga correspondente ao aumento do VE/VO_2 sem aumento proporcional VE/VCO_2 (WASSERMAN et al., 1973).

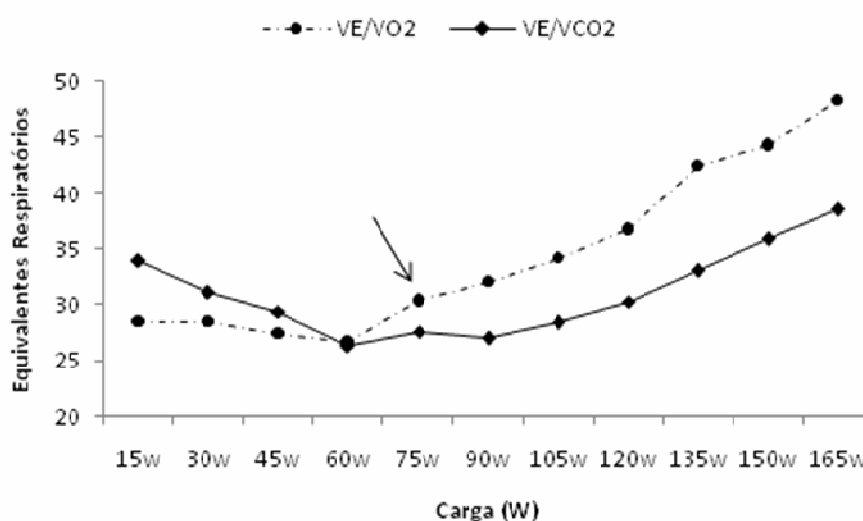


Figura 6 – Exemplo para um voluntário não-diabético da determinação do Limiar Ventilatório (LV) durante teste incremental máximo. VE: equivalente ventilatório; VE/VO₂: equivalente ventilatório de oxigênio; VE/VCO₂: equivalente ventilatório de gás carbônico.

5.3.8.5.2 Limiar de Lactato (LL)

As concentrações de lactato sanguíneo foram plotadas pelas cargas (W) de cada estágio do TI e o LL identificado na carga correspondente ao ponto de inflexão da curva do lactato sanguíneo (McLELLAN, 1985). O LL foi utilizado como base para a determinação da carga da sessão 90%LL. Nos casos em que não foi possível identificar o LL, o LV foi utilizado para determinar tal intensidade.

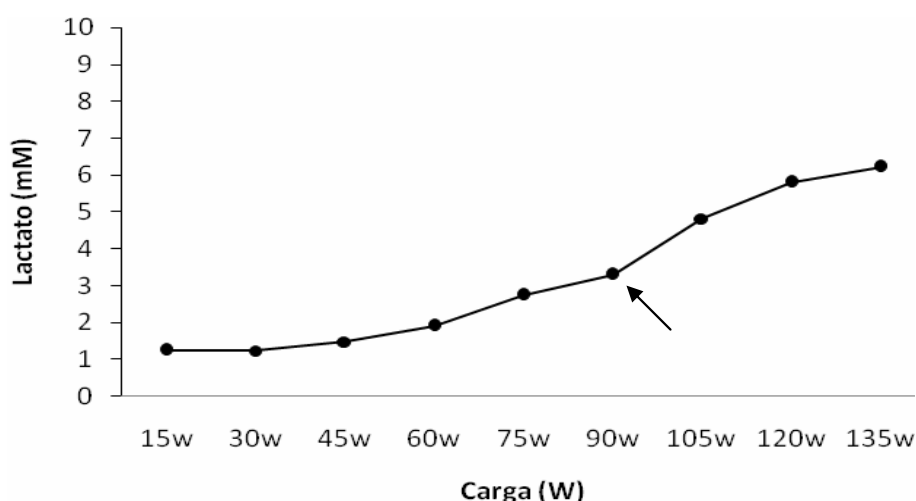


Figura 7 – Exemplo da determinação do Limiar de Lactato (LL) durante teste incremental máximo.

5.3.8.5.3 Limiar Glicêmico (LG)

Os valores de glicemia foram plotados pelas cargas (W) de cada estágio do TI e o LG identificado na carga correspondente ao ponto com menor valor de glicemia (SIMÕES et al., 1998).

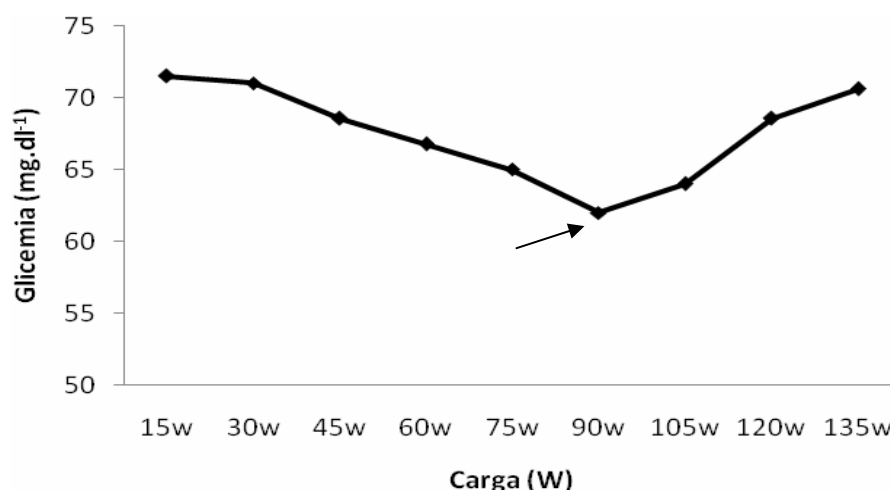


Figura 8 – Exemplo da determinação do Limiar Glicêmico (LG) durante teste incremental máximo.

5.3.9 Tratamento Estatístico

Foi aplicada estatística descritiva e os dados estão apresentados como média e erro-padrão da média (EPM). Com exceção da atividade da calicreína plasmática, para análise de todas as variáveis foi aplicada ANOVA One-way para medidas repetidas, comparando os momentos de recuperação pós-exercício ao repouso pré-exercício intra-sessão e Ordinary ANOVA comparando os momentos correspondentes entre as sessões (TI, 90%LL e Cont) e entre os grupos DB e ND, utilizando-se *post-hoc* de Tukey. Para análise da atividade da calicreína plasmática, foi aplicado o teste de Friedman, comparando os momentos de recuperação pós-exercício ao repouso pré-exercício intra-sessão e o teste de Kruskal-Wallis comparando os momentos correspondentes entre as sessões (TI, 90% LL e Cont) e entre os grupos DB e ND, utilizando-se *post-hoc* de Dunn. Foi analisado o Coeficiente de Correlação de Pearson entre idade, tempo de DM₂, variáveis antropométricas, parâmetros de aptidão aeróbia e valores de lactato e glicemia. Para

análise dos resultados de insulina, os valores foram normalizados utilizando-se Logaritmo Natural (LN). Foi adotado $p < 0.05$ como nível de significância e as análises foram realizadas utilizando-se o Software *Statistica 7.0* (Oklahoma, USA).

6 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados como média $\pm$ EPM. Inicialmente, são relatados os dados relativos a parâmetros de aptidão aeróbia e às respostas metabólicas e perceptuais durante o Teste Incremental (TI) e durante a sessão de exercício a 90% do Limiar de Lactato (90% LL) para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND) (Tabelas 3 e 4).

Como mostrado na Tabela 3, os indivíduos do grupo DB apresentaram menor coeficiente de potência relativa à massa corporal (CPR), menor consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) e menor lactato pico quando comparados aos indivíduos do grupo ND, indicando menor aptidão aeróbia. A potência pico (P_{pico}) apresentou tendência a ser menor no grupo DB ($p = 0.06$). Como esperado, a glicemia foi significativamente maior no grupo DB e a percepção subjetiva de esforço (PSE) não diferiu entre os grupos.

Tabela 3 – Parâmetros de aptidão aeróbia obtidos durante o Teste Incremental para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND).

	DB (n = 9)		ND (n = 11)	
	LL	Pico	LL	Pico
Potência (W)	68 $\pm$ 7	108 $\pm$ 9 ⁺	79 $\pm$ 7	138 $\pm$ 11
CPR (W.kg ⁻¹)	0,7 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1*	1 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1
VO ₂ (ml.kg.min ⁻¹)	14 $\pm$ 1	20 $\pm$ 2 *	17 $\pm$ 2	28 $\pm$ 3
FC (bpm)	115 $\pm$ 4	144 $\pm$ 7 *	119 $\pm$ 6	171 $\pm$ 4
Lactato (mM)	2,60 $\pm$ 0,2	5,50 $\pm$ 0,5	3,72 $\pm$ 0,2	7,40 $\pm$ 0,6
Glicemia (mg.dL ⁻¹)	160 $\pm$ 14 *	148 $\pm$ 12 *	69 $\pm$ 5	65 $\pm$ 3
PSE	13 $\pm$ 0,3	19 $\pm$ 0,4	14 $\pm$ 0,5	19 $\pm$ 0,4

* $p < 0.05$ em relação ao grupo ND. CPR: coeficiente de potência relativa, VO₂: consumo de oxigênio, FC: frequência cardíaca, PSE: percepção subjetiva de esforço; ⁺ $p = 0,06$ em relação ao grupo ND.

A Tabela 4 mostra que no exercício submáximo (90%LL), não houve diferenças significativas entre os grupos DB e ND com relação à potência, VO₂, frequência cardíaca (FC) e lactato sanguíneo. A glicemia, novamente, foi significativamente maior no grupo DB.

Tabela 4 – Variáveis obtidas ao final do exercício a 90%LL para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND).

	DB (n = 9)	ND (N = 11)
Potência (W)	60 ± 6	70 ± 7
VO ₂ (ml.kg.min ⁻¹)	14 ± 1	15 ± 1
FC (bpm)	115 ± 4	124 ± 4
Lactato (mM)	3,2 ± 0,9	3,7 ± 0,4
Glicemia (mg.dL ⁻¹)	159 ± 16 *	60 ± 3

*p < 0.05 em relação ao grupo ND. VO₂: Consumo de oxigênio; FC: frequência cardíaca

As Tabelas 5 e 6 apresentam os valores absolutos de glicemia dos grupos DB e ND, respectivamente, durante as 3 sessões experimentais. Para o grupo DB, na sessão 90%LL, a glicemia foi menor em relação ao repouso pré-exercício do final do exercício (Exe; p < 0.01) até R30 pós-exercício (p < 0.001). A sessão TI promoveu redução da glicemia (p < 0.001) ao final do exercício (Exe), perdurando até o momento da ingestão de CHO (R45). Na sessão Cont, a glicemia foi menor no 20º minuto de controle (p < 0,05) e no 15º (R15; p < 0.01) e 30º (R30; p < 0.001) minutos correspondente à recuperação. Nas 3 sessões experimentais, após a ingestão de CHO houve aumento da glicemia em relação aos valores pré-exercício. Na sessão 90%LL, isso ocorreu de R90 até R120 (p < 0,01). No TI, em R90, R105 (p < 0.001) e R120 (p < 0.05). No Cont, em R75 (p < 0.05) e de R90 a R135 (p < 0.001). Em relação a R45, a glicemia se manteve elevada de R75 a R135 (p < 0.001) nas 3 sessões experimentais. Para o grupo ND, na sessão 90%LL, a glicemia foi menor em relação ao repouso pré-exercício do final do exercício (Exe) até R45 (p < 0.001). Nas sessões TI e Cont, não houve redução significativa da glicemia (p > 0.05). Nas 3 sessões experimentais, a ingestão de CHO promoveu aumento da glicemia em relação ao repouso até R105 e em relação a R45 até 120, com resposta menos significativa e menos duradoura na sessão 90%LL.

Tabela 5 - Valores absolutos de glicemia do grupo Diabéticos (DB) nas três sessões experimentais.

	Rep	Exe	R15	R30	R45	R60	R75	R90	R105	R120	R135
90%LL	201 ± 15	159 ± 16 [†]	156 ± 18 [†]	149 ± 17 [†]	154 ± 16	168 ± 12	228 ± 13 ⁺	254 ± 14 ^{#+}	259 ± 18 ^{#+}	255 ± 23 ^{#+}	218 ± 26 ⁺
TI	200 ± 13	148 ± 12 [†]	145 ± 11 [†]	143 ± 12 [†]	148 ± 12 [†]	182 ± 10	235 ± 12 ⁺	271 ± 15 ^{†+}	262 ± 13 ^{†+}	248 ± 20 ⁺⁺	219 ± 18 ⁺
Cont	187 ± 12	169 ± 15 [*]	162 ± 16 [#]	152 ± 15 [†]	152 ± 15 [†]	171 ± 17	228 ± 21 ^{*+}	253 ± 16 ^{†+}	281 ± 14 ^{†+}	260 ± 21 ^{†+}	237 ± 23 ^{†+}

Rep: Repouso pré-exercício; Exe: final do exercício ou controle; R15-R135: Recuperação pós-exercício. *p < 0.05, #p < 0.01 e †p < 0.001 em relação a Rep; ‡p < 0.05, §p < 0.01 e +p < 0.001 em relação a R45. Obs: Administração de carboidrato em R45.

Tabela 6 - Valores absolutos de glicemia do grupo Não-Diabéticos (ND) nas três sessões experimentais.

	Rep	Exe	R15	R30	R45	R60	R75	R90	R105	R120	R135
90% LL	93 ± 4	60 ± 3 [†]	70 ± 3 [†]	73 ± 3 [†]	70 ± 2 [†]	91 ± 5	134 ± 7 ^{†+}	149 ± 9 ^{†+}	125 ± 7 ^{#§}	93 ± 7	78 ± 10
TI	78 ± 5	65 ± 3	70 ± 3	68 ± 3	76 ± 5	101 ± 7	132 ± 9 ^{†+}	145 ± 7 ^{†+}	130 ± 8 ^{†+}	106 ± 10 [‡]	84 ± 8
Cont	83 ± 5	80 ± 3	81 ± 4	75 ± 5	77 ± 3	92 ± 4	125 ± 10 ^{†+}	145 ± 7 ^{†+}	127 ± 8 ^{†+}	107 ± 6 [§]	80 ± 8

Rep: Repouso pré-exercício; Exe: final do exercício ou controle; R15-R135: Recuperação pós-exercício. *p < 0.05, #p < 0.01 e †p < 0.001 em relação a Rep; ‡p < 0.05, §p < 0.01 e +p < 0.001 em relação a R45. Obs: Administração de carboidrato em R45.

As comparações do delta de variação da glicemia entre os grupos DB e ND durante as 3 sessões experimentais estão apresentadas na Figura 9. O grupo DB apresentou maior delta de decaimento da glicemia em relação ao grupo ND após ambas as sessões 90% LL (R30; $p < 0.05$) e TI (R15, R30 e R45; $p < 0.05$). Após a ingestão de CHO, o delta de elevação da glicemia no grupo DB foi maior que no grupo ND ($p < 0.05$) em R120 após 90%LL e em R135 após Cont. Na sessão TI, não houve diferença na glicemia pós-prandial entre os grupos DB e ND.

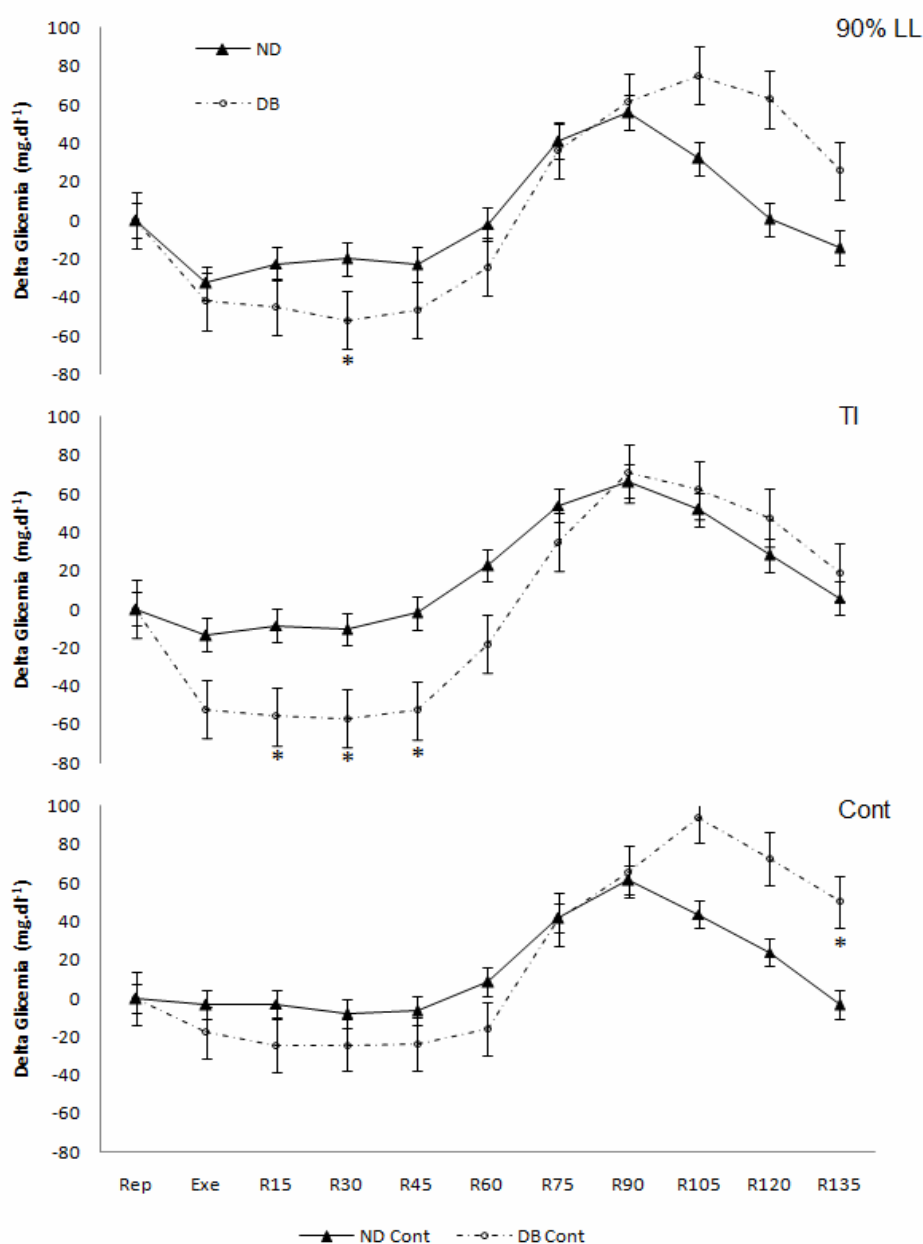


Figura 9 – Variação da glicemia (delta absoluto em mg.dL⁻¹) para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND) nas três sessões experimentais. Rep: Repouso pré-exercício; Exe: final do exercício ou controle; R15-R135: Recuperação pós-exercício. * $p < 0.05$ em relação ao grupo ND.

A figura 10 apresenta as comparações do delta de variação da glicemia após a ingestão de CHO entre os grupos DB e ND. O grupo DB apresentou maior delta de elevação da glicemia em relação ao grupo ND nas 3 sessões experimentais

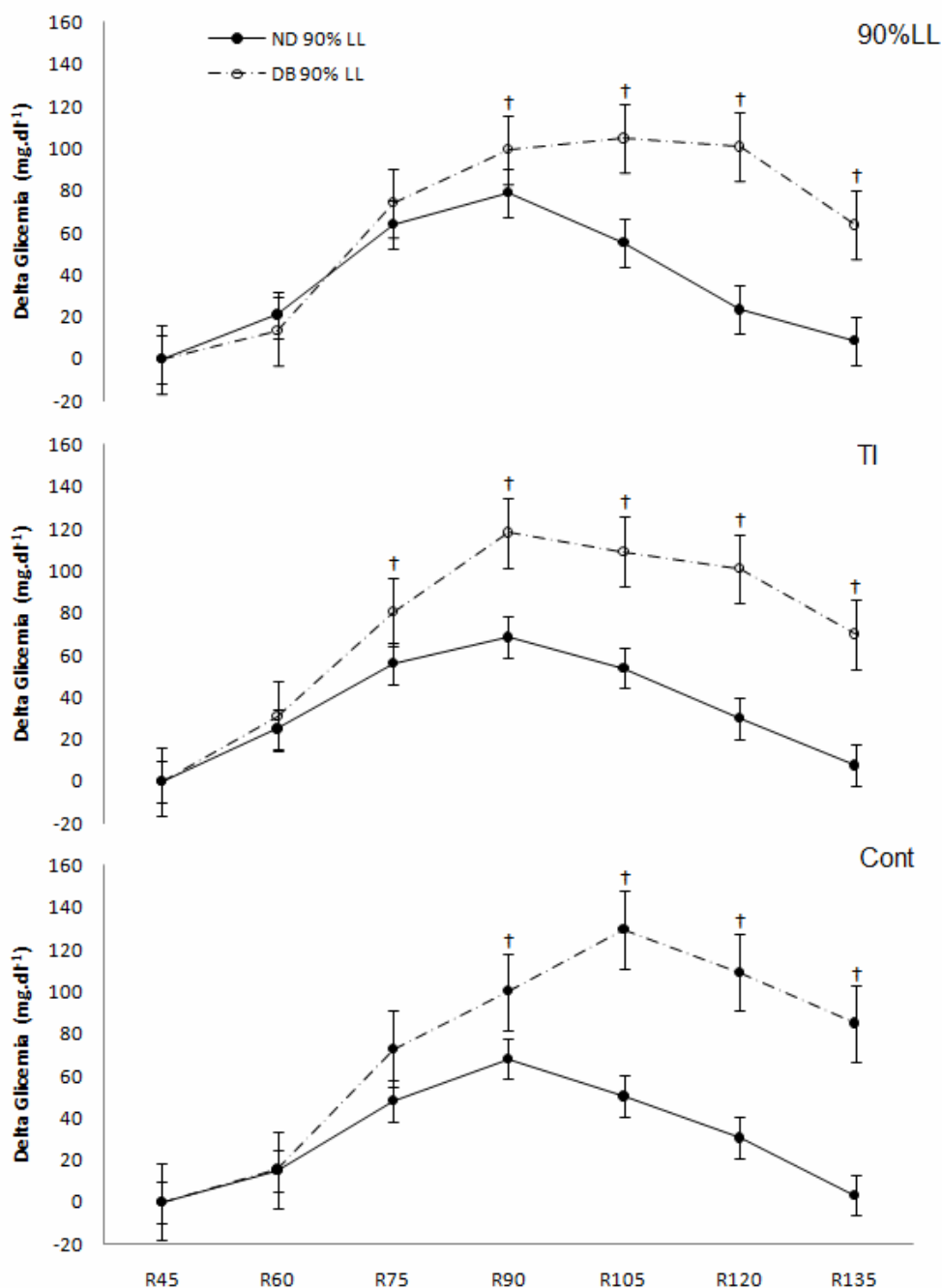


Figura 10 – Variação da glicemia (delta absoluto em mg.dL⁻¹) após a ingestão de carboidrato (R45) para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND) nas três sessões experimentais. R45-R135: Recuperação pós-exercício. †p < 0.05 em relação ao grupo ND.

A Figura 11 apresenta, para os grupos DB e ND, as comparações do delta de variação da glicemia entre as três sessões experimentais. No grupo DB, apenas a sessão TI promoveu redução da glicemia maior que a sessão Cont (R30; $p < 0.05$). Não houve diferença no delta de variação da glicemia entre as duas sessões de exercício, nem entre 90%LL e Cont. No grupo ND, a sessão 90%LL resultou em maior decaimento da glicemia pós-exercício ($p < 0.05$) quando comparada ao Cont (Exe) e ao TI (R45) e em menor delta de elevação pós-prandial se comparada ao TI (R60). Não houve diferença no delta de variação da glicemia entre TI e Cont.

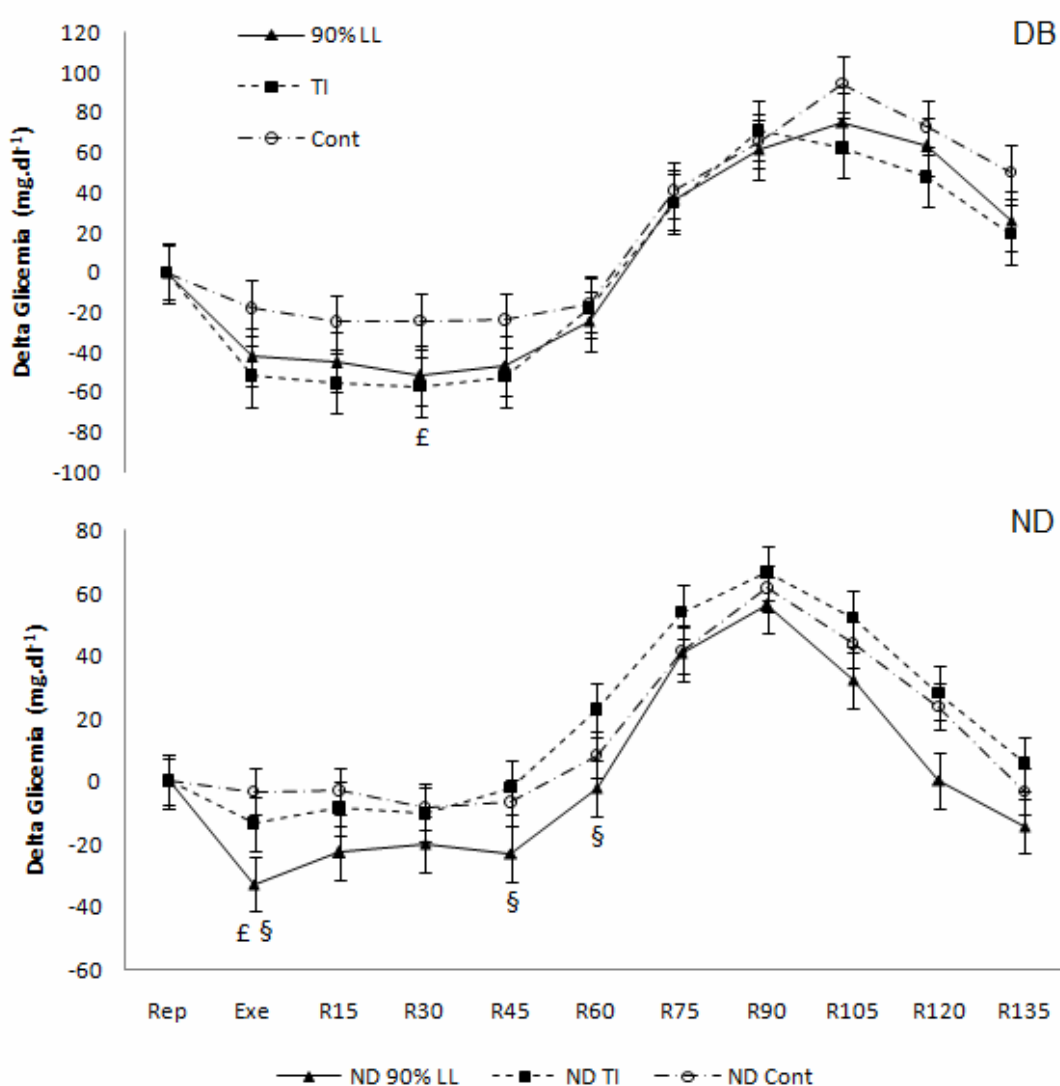


Figura 11 – Comparação da variação da glicemia (delta absoluto em mg.dL⁻¹) entre as três sessões experimentais para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND). Rep: Repouso pré-exercício; Exe: final do exercício ou controle; R15-R135: Recuperação pós-exercício. £ $p < 0.05$ em relação ao Cont; § $p < 0.5$ em relação ao TI

A Figura 12 apresenta as curvas do comportamento médio do lactato sanguíneo e da glicemia durante o TI para os grupos DB e ND. A curva do lactato sanguíneo teve o mesmo padrão em ambos os grupos e permitiu a determinação de uma inflexão correspondente ao LL. A glicemia apresentou uma curva diferente entre os grupos. No grupo ND, a glicemia média apresentou redução até determinado ponto, com aumento subsequente. Este padrão permitiu a determinação do ponto de menor valor de glicemia durante o TI, correspondente ao limiar glicêmico (LG). Já no grupo DB a glicemia apresentou redução progressiva durante o TI, de modo que a determinação do LG não foi possível para todos os voluntários. Em todos os indivíduos de ambos os grupos foi possível a determinação do LL, porém o LG apenas foi apresentado por 2 indivíduos do grupo DB e por 8 indivíduos do grupo ND.

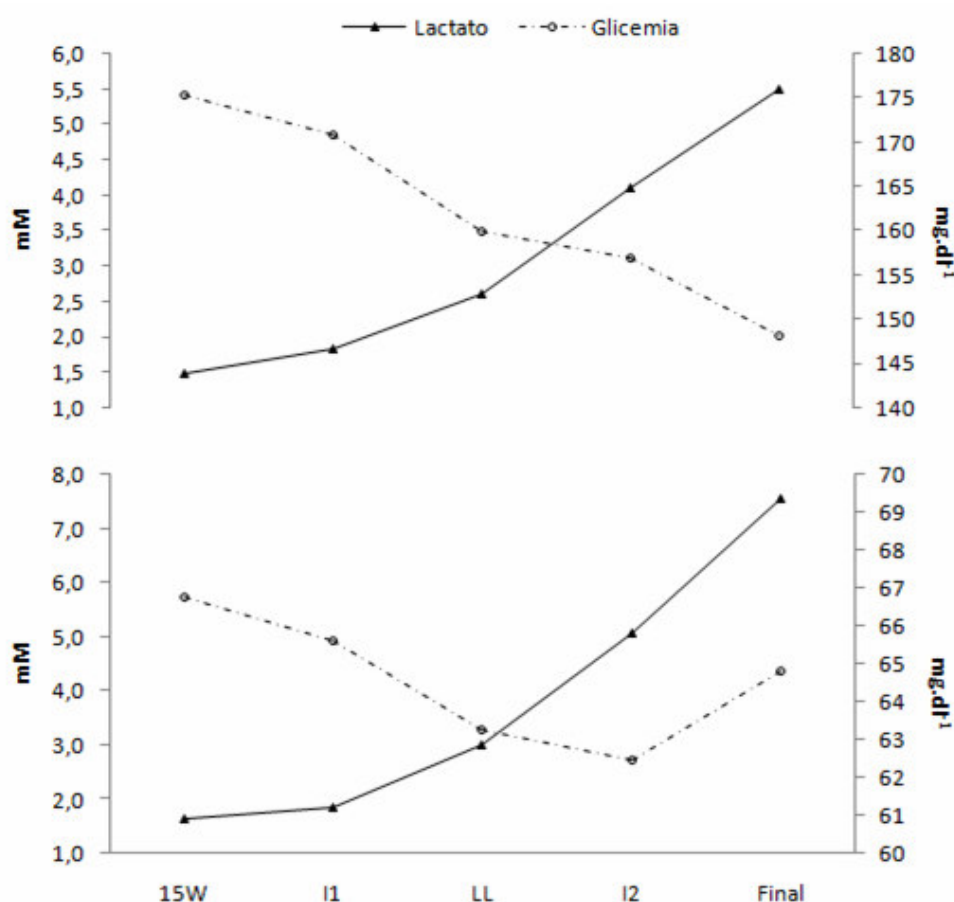


Figura 12 – Comportamento médio do lactato sanguíneo e glicemia durante o TI para os grupos Diabéticos (DB) e não-diabéticos (ND). 15W: carga inicial do TI; I1: ponto intermediário entre a carga inicial e o LL; LL: limiar de lactato; I2: ponto intermediário entre o LL e o final do teste.

As Tabelas 7 e 8 apresentam as correlações entre os parâmetros de aptidão aeróbia para os grupos DB e ND, respectivamente.

Tabela 7 - Correlações entre variáveis obtidas no teste incremental para o grupo DB

	P_{pico}	P_{LL}	VO_{2pico}	VO_{2LL}	PSE_{pico}	PSE_{LL}	Lac_{pico}	Lac_{LL}	GLIC_{pico}	GLIC_{LL}	FC_{pico}	FC_{LL}
P_{LL}	0,95*											
VO_{2pico}	0,80*	0,75*										
VO_{2LL}	0,82*	0,79*	0,89*									
PSE_{pico}	-0,44	-0,54	-0,42	0,06								
PSE_{LL}	-0,07	-0,07	0,15	0,17	-0,30							
Lac_{pico}	0,78*	0,75*	0,69*	0,54	-0,56	-0,31						
Lac_{LL}	0,65*	0,72*	0,59	0,37	-0,56	-0,37	0,98*					
GLIC_{pico}	0,13	-0,24	-0,52	-0,06	0,12	0,14	-0,20	-0,24				
GLIC_{LL}	0,33	0,41	-0,47	-0,05	0,00	0,02	-0,04	0,01	0,94*			
FC_{pico}	0,18	0,19	0,42	-0,01	0,34	-0,41	0,53	0,66	0,76*	-0,58		
FC_{LL}	0,01	0,14	-0,01	-0,26	-0,11	-0,46	0,12	0,32	-0,16	-0,09	-0,65*	
CPR	0,79*	0,78*	0,86*	0,74*	-0,50	-0,01	0,63*	0,66*	-0,26	-0,12	0,55	0,38

*p < 0.05. P: potência; VO₂: consumo de oxigênio; PSE: percepção subjetiva de esforço; Lac: concentração de lactato sanguíneo; GLIC: glicemia; FC: frequência cardíaca; CPR: coeficiente de potência relativa.

Tabela 8 - Correlações entre variáveis obtidas no teste incremental para o grupo ND.

	P_{pico}	P_{LL}	VO_{2pico}	VO_{2LL}	PSE_{pico}	PSE_{LL}	Lac_{pico}	Lac_{LL}	GLIC_{pico}	GLIC_{LL}	FC_{pico}	FC_{LL}
P_{LL}	0,91*											
VO_{2pico}	0,86*	0,86*										
VO_{2LL}	0,84*	0,82*	0,94*									
PSE_{pico}	-0,39	-0,09	-0,02	-0,17								
PSE_{LL}	0,21	0,08	0,06	-0,03	0,69*							
Lac_{pico}	0,49	0,53	0,67*	-0,83*	-0,22	-0,14						
Lac_{LL}	-0,25	-0,24	-0,09	0,01	-0,15	0,17	0,53					
GLIC_{pico}	0,29	0,19	0,55	-0,71*	-0,08	-0,10	0,64*	0,15				
GLIC_{LL}	-0,03	-0,31	-0,23	-0,05	-0,09	-0,27	-0,24	-0,36	0,26			
FC_{pico}	0,08	0,24	0,33	-0,36	-0,24	-0,21	0,39	0,17	0,08	-0,51		
FC_{LL}	-0,34	0,02	0,03	-0,01	0,43	0,41	0,22	0,27	-0,02	-0,70*	0,72*	
CPR	0,91*	0,91*	0,92*	0,94*	-0,26	-0,02	0,68*	-0,15	0,50	-0,15	0,30	-0,03

*p < 0.05. P: potência; VO₂: consumo de oxigênio; PSE: percepção subjetiva de esforço; Lac: concentração de lactato sanguíneo; GLIC: glicemia; FC: frequência cardíaca; CPR: coeficiente de potência relativa.

Após a ingestão de CHO, e tomando este ponto como referência, o delta de variação da glicemia (mg.dL^{-1}) não diferiu significativamente ($p > 0.05$) entre as 3 sessões experimentais, para ambos os grupos DB e ND (Figura 13).

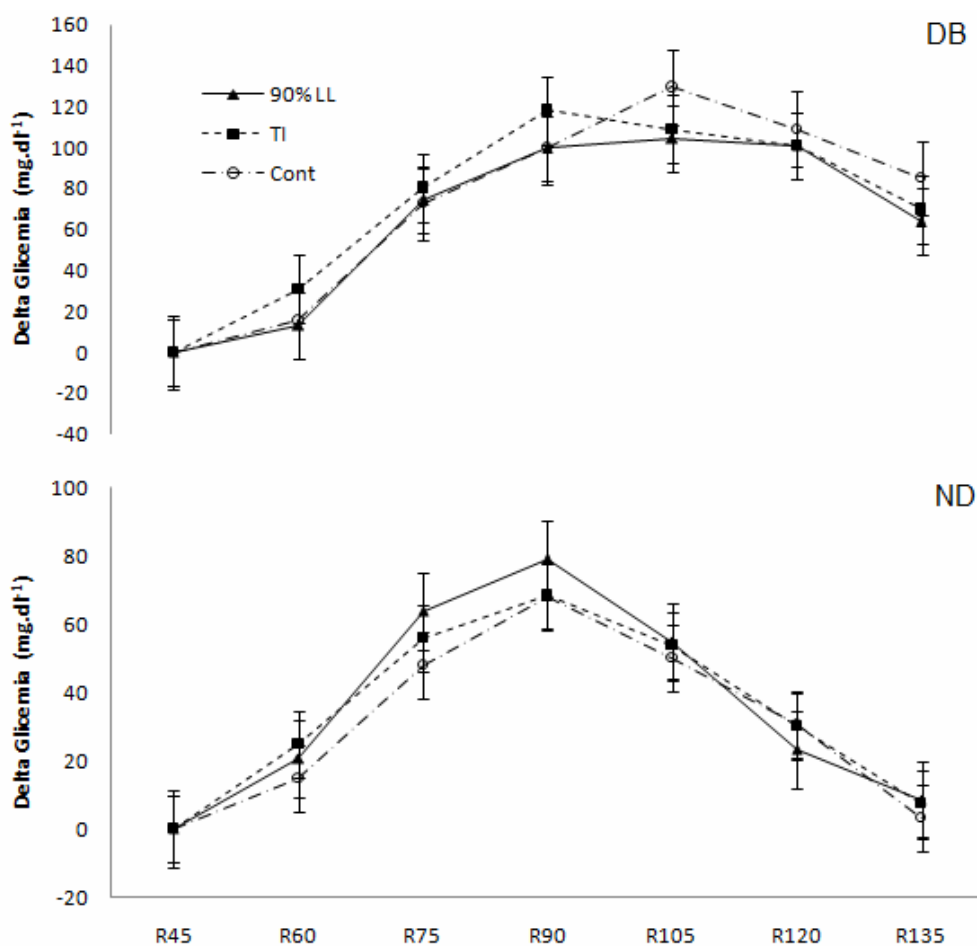


Figura 13 – Variação da glicemia (delta absoluto em mg.dL^{-1}) após a ingestão de CHO (R45) para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND) nas três sessões experimentais. R45-R135: Recuperação pós-exercício.

A Figura 14 apresenta as comparações entre os grupos DB e ND para o delta de variação da insulina durante as 3 sessões experimentais. Durante a recuperação o delta de variação da insulina do grupo DB foi diferente do grupo ND na sessão 90% LL (R45, R90; $p < 0.05$), na sessão TI (R15; $p < 0.05$) e na sessão Cont (R15, R45, $p < 0.05$).

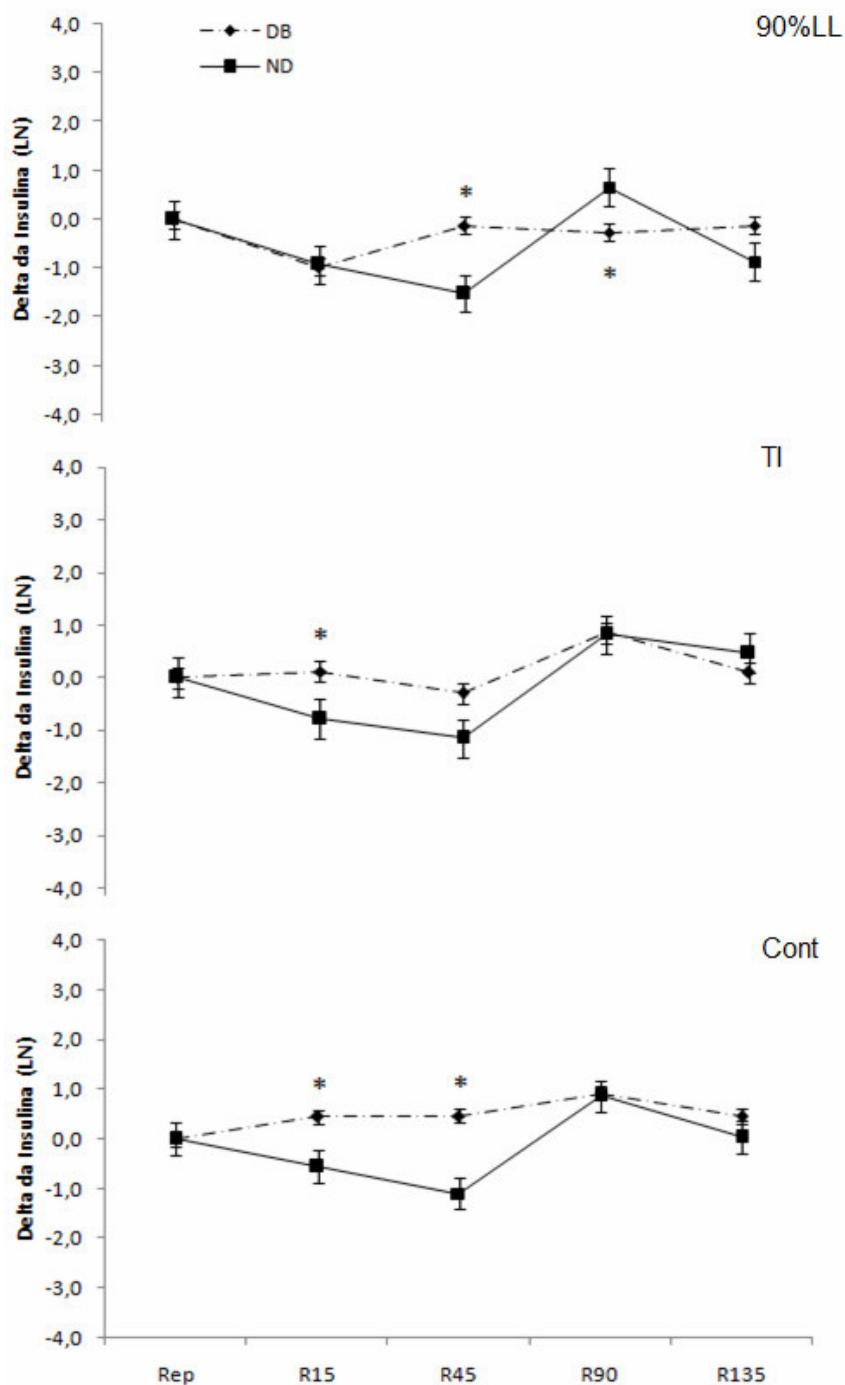


Figura 14 – Variação da insulina (delta absoluto) durante as três sessões experimentais para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND). R15-R135: Recuperação pós-exercício. * $p < 0.05$ em relação ao grupo não-diabético.

A Tabela 9 apresenta os coeficientes de correlação de Pearson entre a P_{pico} e o delta de variação da glicemia pós-exercício para ambos os grupos. Para o grupo DB, houve correlação positiva ($p < 0.05$) entre a P_{pico} e o delta de decaimento da glicemia após TI em R15 e R30 e correlação negativa ($p < 0.05$) entre a P_{pico} e o delta de elevação da glicemia após TI em R75, R90, R105 e R120. Para o grupo ND, houve correlação negativa entre a P_{pico} e o delta de elevação da glicemia em R105, R120 e R135. Nas sessões 90% e Cont, não houve correlação significativa entre as variáveis.

Tabela 9 – Coeficientes de correlação de Pearson entre a potência pico (P_{pico}) e o delta de variação da glicemia (mg.dL^{-1}) durante a recuperação pós-exercício na sessão de teste incremental (TI) para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND).

	R15	R30	R45	R60	R75	R90	R105	R120	R135
GLIC DB	0,86	0,82	–	–	-0,76	-0,75	-0,74	-0,75	–
GLIC ND	–	–	–	–	–	–	-0,64	-0,68	-0,74

$p < 0.05$. GLIC: glicemia; R15-R135: recuperação pós-exercício.

O ajuste da P_{pico} para a massa corporal, representado pelo CPR também apresentou correlação com o delta de variação da glicemia pós-exercício, cujos coeficientes estão apresentados na Tabela 9 para ambos os grupos. No grupo DB, houve correlação positiva entre o CPR e o delta de decaimento da glicemia em R15 e R30 após o TI e correlação negativa entre o CPR e o delta de elevação da glicemia em R105 e R120 após o TI. Essa correlação positiva também ocorreu em R105 após o 90%LL e em R120 após o Cont. No grupo ND, houve correlação negativa entre o CPR e o delta de elevação da glicemia em R105 e R120 após o 90%LL, em R105, R120 e R135 após o exercício a 90%LL e em R120 na sessão Cont.

Tabela 10 – Coeficientes de correlação de Pearson entre o coeficiente de potência relativa (CPR) e o delta de variação da glicemia (mg.dL^{-1}) durante a recuperação pós-exercício nas sessões de teste incremental (TI), a 90% do limiar de lactato (90%LL) e na sessão controle (Cont) para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND).

		R15	R30	R45	R60	R75	R90	R105	R120	R135
DB	90%LL	–	–	–	–	–	–	-0,66	–	–
	TI	0,70	0,72	–	–	–	–	-0,69	-0,92	–
	Cont	–	–	–	–	–	–	–	-0,71	–
ND	90%LL	–	–	–	–	–	–	-0,66	-0,73	–
	TI	–	–	–	–	–	–	-0,81	-0,83	-0,78
	Cont	–	–	–	–	–	–	–	-0,60	–

$p < 0.05$. GLIC: glicemia; R15-R135: recuperação pós-exercício.

Ainda, no grupo DB, houve correlação entre a concentração de lactato sanguíneo ao final do TI e o delta de decaimento da glicemia (mg.dL^{-1}) após o exercício ($r = 0.66$; $p < 0.05$), de modo que os indivíduos com maior lactato pico tiveram maior delta de decaimento da glicemia em resposta ao exercício.

A Figura 15 apresenta o comportamento do lactato sanguíneo dos grupos DB e ND nas três sessões experimentais. Os pontos representam as concentrações de lactato em repouso (Rep), a média durante o exercício (Exercício), a média entre 15 e 45 minutos de recuperação pós-exercício (Pré-CHO) e a média entre 60 e 135 minutos de recuperação pós-exercício (Pós-CHO). Para o grupo DB, houve diferença na concentração de lactato em relação aos valores de repouso durante o exercício e na recuperação Pós-CHO na sessão 90%LL, durante o exercício e na recuperação Pré-CHO na sessão TI e durante o período correspondente ao exercício e na recuperação Pré-CHO na sessão Cont. Houve também diferença entre os valores Pré-CHO e Pós-CHO nas sessões TI e Cont. Para o grupo ND, houve diferença na concentração de lactato em relação aos valores de repouso durante o exercício, e na recuperação Pré-CHO e Pós-CHO nas três sessões experimentais. Houve também diferença entre os valores Pré-CHO e Pós-CHO na sessão TI. Os valores de lactato se associaram ao comportamento da glicemia em ambos os grupos.

A glicemia do grupo DB foi diferente do repouso durante a recuperação Pré-CHO na sessão 90%, durante o exercício e recuperação Pré-CHO na sessão TI e durante a recuperação Pós-CHO na sessão Cont. A glicemia do grupo ND foi diferente do repouso durante o exercício, a recuperação Pré-CHO e a recuperação Pós-CHO na sessão 90%LL, durante o exercício e a recuperação Pós-CHO na sessão TI e durante a recuperação Pós-CHO na sessão Cont. Em todas as sessões para ambos os grupos houve diferença entre os valores de glicemia apresentados Pré-CHO e Pós-CHO.

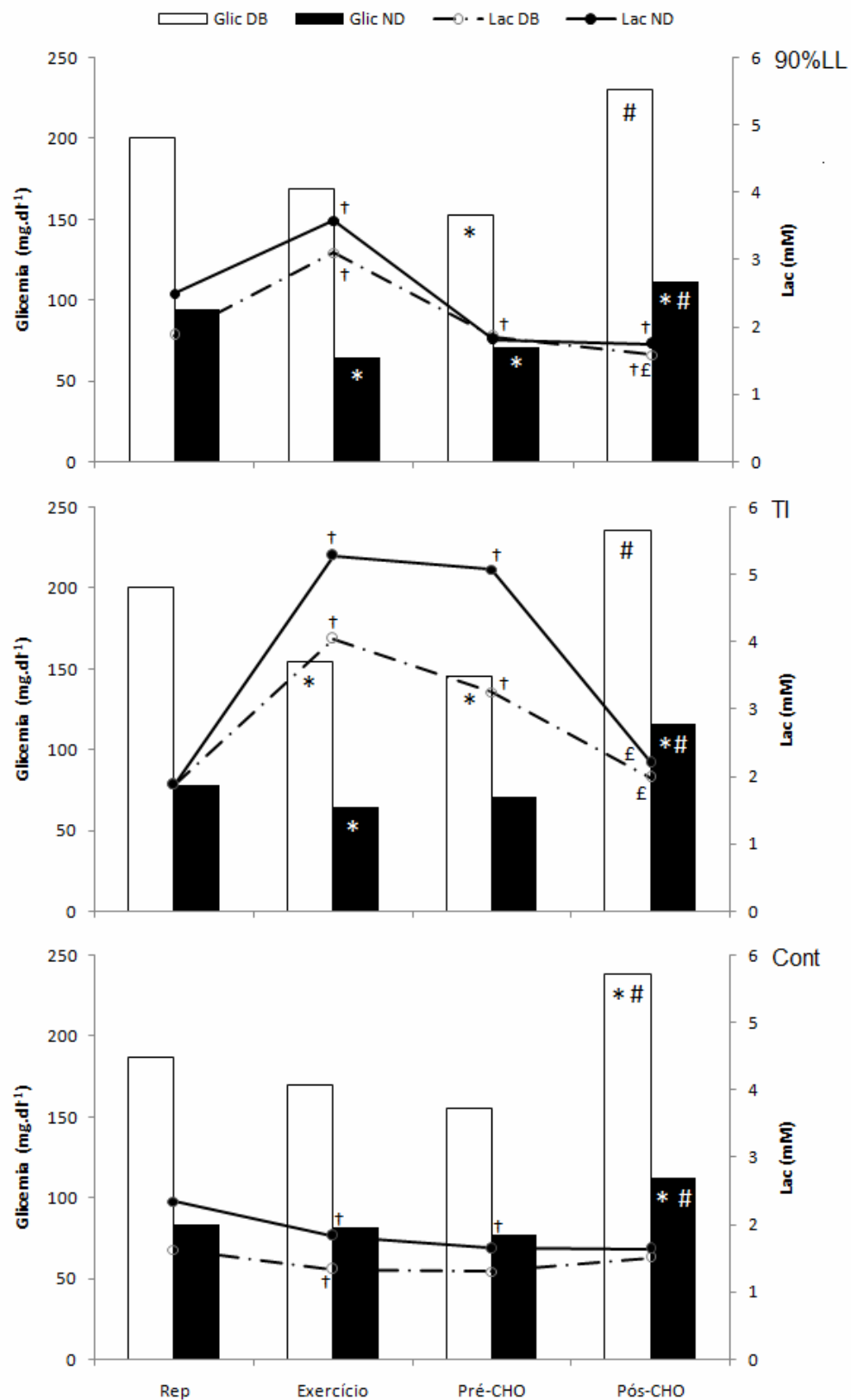


Figura 15 – Comportamentos de Glicemia e Lactato (Lac) sanguíneos para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND) nas 3 sessões experimentais. Rep: repouso pré-exercício; Exercício: média dos valores do exercício; Pré-CHO: média dos valores durante a recuperação antes da ingestão de carboidratos; Pós-CHO: média dos valores da recuperação após a ingestão de carboidratos. *† $p < 0.05$ em relação ao repouso; # $p < 0.05$ em relação ao Pré-CHO.

Na Tabela 11, são apresentados, para os grupos DB e ND, os coeficientes de correlação de Pearson entre a glicemia de jejum e tempo de DM₂, idade, variáveis antropométricas e parâmetros de aptidão aeróbia. No grupo DB, a glicemia de jejum apresentou correlação positiva com a massa corporal, IMC e circunferência abdominal ($p < 0.05$), e correlação negativa com o VO_{2pico} e o VO_{LL} ($p < 0.05$). No grupo ND, não houve correlação da glicemia de jejum com nenhuma das variáveis analisadas entre as variáveis ($p > 0.05$).

Nas Tabelas 12 e 13 estão apresentadas as correlações do tempo de DM₂, idade e variáveis antropométricas com parâmetros de aptidão aeróbia para os grupos DB e ND, respectivamente. Para o grupo DB, houve correlação negativa ($p < 0.05$) do VO_{2pico} e do CPR com a massa corporal, o IMC e a circunferência abdominal. No grupo ND, houve correlação negativa da massa corporal com a FC_{pico} e a FC_{LL} ($p < 0.05$), do IMC com o CPR ($p < 0.05$) e da circunferência abdominal com o VO_{2pico} , o VO_{LL} , o Lac_{pico} e o CPR ($p < 0.05$).

Tabela 11 - Coeficientes de correlação de Pearson entre a glicemia de jejum e tempo de DM₂, idade, variáveis antropométricas e variáveis obtidas no teste incremental para os grupos DB e ND.

	tDM ₂	Idade	MC	IMC	CA	P _{pico}	P _{LL}	VO _{2pico}	VO _{2LL}	PSE _{pico}	PSE _{LL}	Lac _{pico}	Lac _{LL}	GLIC _{pico}	GLIC _{LL}	FC _{pico}	FC _{LL}	CPR
DB	0,03	0,02	0,62*	0,70*	0,75*	-0,38	-0,40	-0,72*	-0,70*	0,43	-0,48	-0,41	-0,31	0,28	0,34	-0,10	0,32	-0,53
ND	-	0,49	-0,11	-0,11	-0,14	-0,06	-0,06	-0,33	-0,18	-0,16	0,15	0,12	0,13	0,15	-0,17	-0,23	-0,07	0,01

*p < 0.05; tDM₂: tempo de DM₂; MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; P: potência; VO₂: consumo de oxigênio; PSE: percepção subjetiva de esforço; Lac: concentração de lactato sanguíneo; GLIC: glicemia; FC: frequência cardíaca; CPR: coeficiente de potência relativa.

Tabela 12 - Correlações do tempo de DM₂, idade e variáveis antropométricas com variáveis obtidas no teste incremental para o grupo DB.

	P_{pico}	P_{LL}	VO_{2pico}	VO_{2LL}	PSE_{pico}	PSE_{LL}	Lac_{pico}	Lac_{LL}	GLIC_{pico}	GLIC_{LL}	FC_{pico}	FC_{LL}	CPR
tDM₂	0,38	0,58	0,02	0,11	-0,24	-0,11	0,23	0,32	0,54	0,56	0,03	0,60	0,46
Idade	0,19	0,32	0,32	0,43	-0,33	0,20	0,24	0,14	0,07	-0,10	-0,17	-0,21	0,24
MC	-0,29	-0,36	-0,68*	-0,47	0,47	-0,32	-0,26	-0,30	0,26	0,28	0,34	-0,32	-0,74*
IMC	-0,49	-0,55	-0,81*	-0,61	0,52	-0,19	-0,50	-0,55	0,35	0,31	-0,53	-0,37	-0,89*
CA	-0,53	-0,49	-0,81*	-0,59	0,51	-0,55	-0,40	-0,35	0,25	0,20	-0,45	0,31	-0,78*

*p < 0.05; tDM₂: tempo de DM₂; MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; P: potência; VO₂: consumo de oxigênio; PSE: percepção subjetiva de esforço; Lac: concentração de lactato sanguíneo; GLIC: glicemia; FC: frequência cardíaca; CPR: coeficiente de potência relativa.

Tabela 13 - Correlações do tempo de DM₂, idade e variáveis antropométricas com variáveis obtidas no teste incremental para o grupo ND.

	P_{pico}	P_{LL}	VO_{2pico}	VO_{2LL}	PSE_{pico}	PSE_{LL}	Lac_{pico}	Lac_{LL}	GLIC_{pico}	GLIC_{LL}	FC_{pico}	FC_{LL}	CPR
Idade	0,43	0,51	0,42	0,26	0,22	0,57	0,18	-0,02	0,01	-0,45	-0,25	-0,01	0,43
MC	-0,41	-0,23	-0,41	-0,50	-0,02	-0,33	-0,46	-0,02	-0,47	0,18	0,59*	-0,58*	-0,46
IMC	-0,41	-0,47	-0,60	-0,59	0,06	-0,26	-0,37	0,30	-0,36	0,05	-0,39	-0,21	-0,66*
CA	-0,34	-0,36	-0,62*	-0,74*	0,03	-0,13	-0,64*	0,05	-0,75*	-0,15	-0,40	-0,22	-0,63*

*p < 0.05; MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; P: potência; VO₂: consumo de oxigênio; PSE: percepção subjetiva de esforço; Lac: concentração de lactato sanguíneo; GLIC: glicemia; FC: frequência cardíaca; CPR: coeficiente de potência relativa.

A Figura 16 mostra que não houve diferença nos valores da atividade da caliceína plasmática (ACP) em jejum entre os grupos DB e ND.

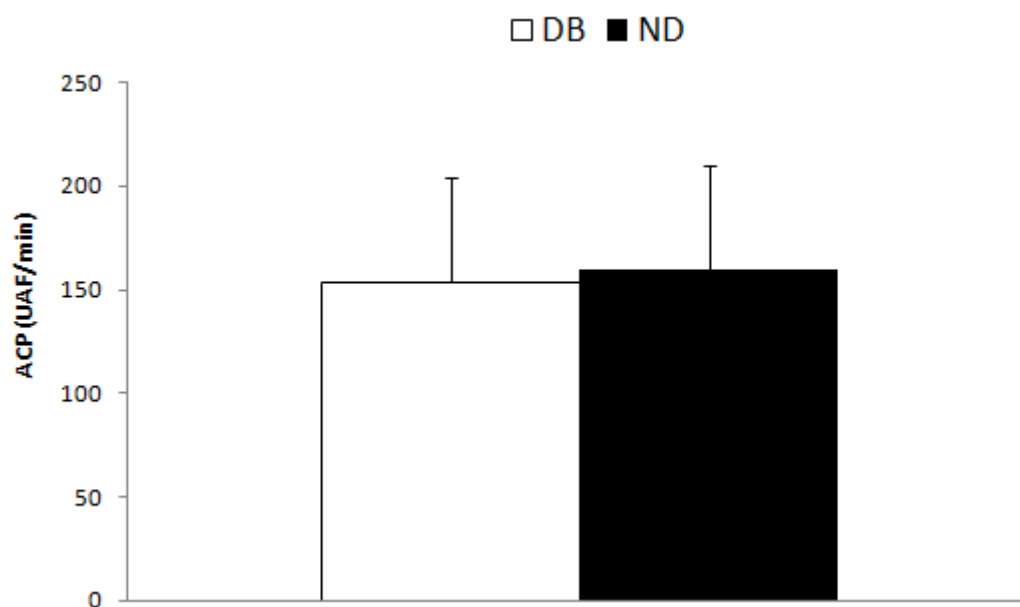


Figura 16 – Atividade da Caliceína Plasmática (ACP) em Jejum para os grupos Diabéticos (DB e Não-Diabéticos (ND)).

Os valores da ACP para os grupos DB e ND nas três sessões experimentais estão apresentados na Figura 17. Para o grupo DB, não houve diferenças entre pré- e pós-exercício e nem entre as 3 sessões experimentais ($p > 0.05$). Para o grupo ND, a ACP foi maior no R15 pós 90%LL em relação ao repouso pré-exercício, sem diferenças no TI e no Cont. Não houve diferenças entre as sessões. Os valores do grupo DB e ND não diferiram entre si em nenhuma sessão experimental.

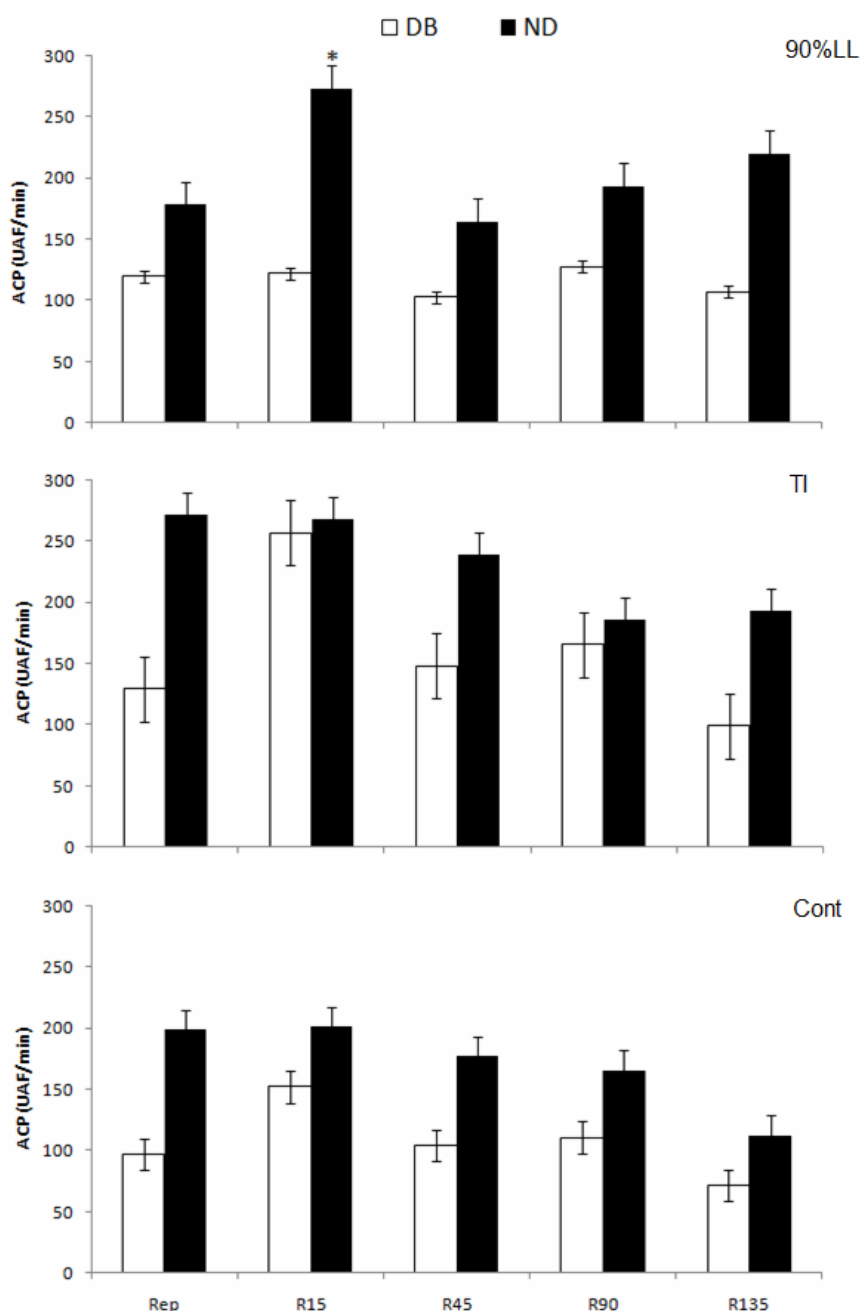


Figura 17 – Atividade da Calicreína Plasmática (ACP) nos grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND) nas três sessões experimentais. Rep: Repouso pré-exercício; R15-R135: Recuperação pós-exercício. * $p < 0.05$ em relação ao Rep.

Os valores absolutos da razão de trocas respiratórias (R) para os grupos DB e ND durante as três sessões experimentais são apresentados nas Tabelas 14 e 15.

As comparações do R entre os grupos DB e ND durante as três sessões experimentais estão apresentadas na Figura 18. Na intensidade de 90% LL, o R do grupo DB foi maior que o do grupo ND em R60 e R135 ($p < 0.05$). Não foram observadas diferenças durante o exercício. No TI, o grupo DB apresentou menor R durante o exercício (Exe; $p < 0.05$), se comparado ao grupo ND, sem diferenças durante a recuperação pós-exercício. No Cont, não houve diferença entre os grupos DB e ND ($p < 0.05$).

Como apresentado na Figura 19, a partir da ingestão de CHO (R45) e tomando este ponto como referência, não houve diferença no delta de variação do R entre os grupos DB e ND durante as sessões 90%LL e Cont. No TI, o delta de variação do R no grupo DB foi menor que no grupo ND em R75 e R135 ($p < 0.05$).

Tabela 14 - Valores absolutos da razão de trocas respiratórias (R) no grupo Diabéticos (DB) durante as três sessões experimentais.

	Rep	Exe	R15	R30	R45	R60	R75	R90	R105	R120	R135
90%LL	0.80 ± 0.03	0.98 ± 0.02 [†]	0.84 ± 0.02	0.84 ± 0.03	0.83 ± 0.03	0.79 ± 0.02	0.81 ± 0.02	0.80 ± 0.02	0.80 ± 0.03	0.80 ± 0.02	0.84 ± 0.02
TI	0.82 ± 0.01	1.07 ± 0.03 [†]	0.81 ± 0.03	0.73 ± 0.03	0.73 ± 0.04	0.70 ± 0.04*	0.70 ± 0.04*	0.73 ± 0.05	0.77 ± 0.04	0.77 ± 0.03	0.76 ± 0.03
Cont	0.84 ± 0.03	0.84 ± 0.03	0.75 ± 0.03	0.76 ± 0.03	0.76 ± 0.02	0.74 ± 0.02	0.80 ± 0.02	0.79 ± 0.02	0.76 ± 0.02	0.79 ± 0.01	0.80 ± 0.01

Rep: Repouso pré-exercício; Exe: final do exercício ou controle; R15-R135: Recuperação pós-exercício. *p < 0.05, [†]p < 0.001 em relação a Rep; Obs: Administração de carboidrato em R45.

Tabela 15 - Valores absolutos da razão de trocas respiratórias (R) no grupo Não-Diabéticos (ND) durante as três sessões experimentais.

	Rep	Exe	R15	R30	R45	R60	R75	R90	R105	R120	R135
90%LL	0.88 ± 0.04	1.04 ± 0.03 *	0.92 ± 0.01	0.85 ± 0.01	0.82 ± 0.01	0.74 ± 0.01*	0.77 ± 0.01	0.81 ± 0.01	0.84 ± 0.01	0.83 ± 0.02	0.76 ± 0.01 [#]
TI	0.85 ± 0.03	1.23 ± 0.04 [†]	0.83 ± 0.03	0.73 ± 0.02 [#]	0.75 ± 0.03	0.75 ± 0.03	0.79 ± 0.02	0.82 ± 0.03	0.86 ± 0.02 [§]	0.84 ± 0.03 [§]	0.85 ± 0.04 [§]
Cont	0.89 ± 0.05	0.85 ± 0.04	0.87 ± 0.05	0.90 ± 0.08	0.84 ± 0.05	0.84 ± 0.06	0.82 ± 0.04	0.89 ± 0.06	0.86 ± 0.05	0.88 ± 0.05	0.82 ± 0.04

Rep: Repouso pré-exercício; Exe: final do exercício ou controle; R15-R135: Recuperação pós-exercício. *p < 0.05, [#]p < 0.01 e [†]p < 0.001 em relação a Rep; [§]p < 0.05, [§]p < 0.01 em relação a R45. Obs: Administração de carboidrato em R45.

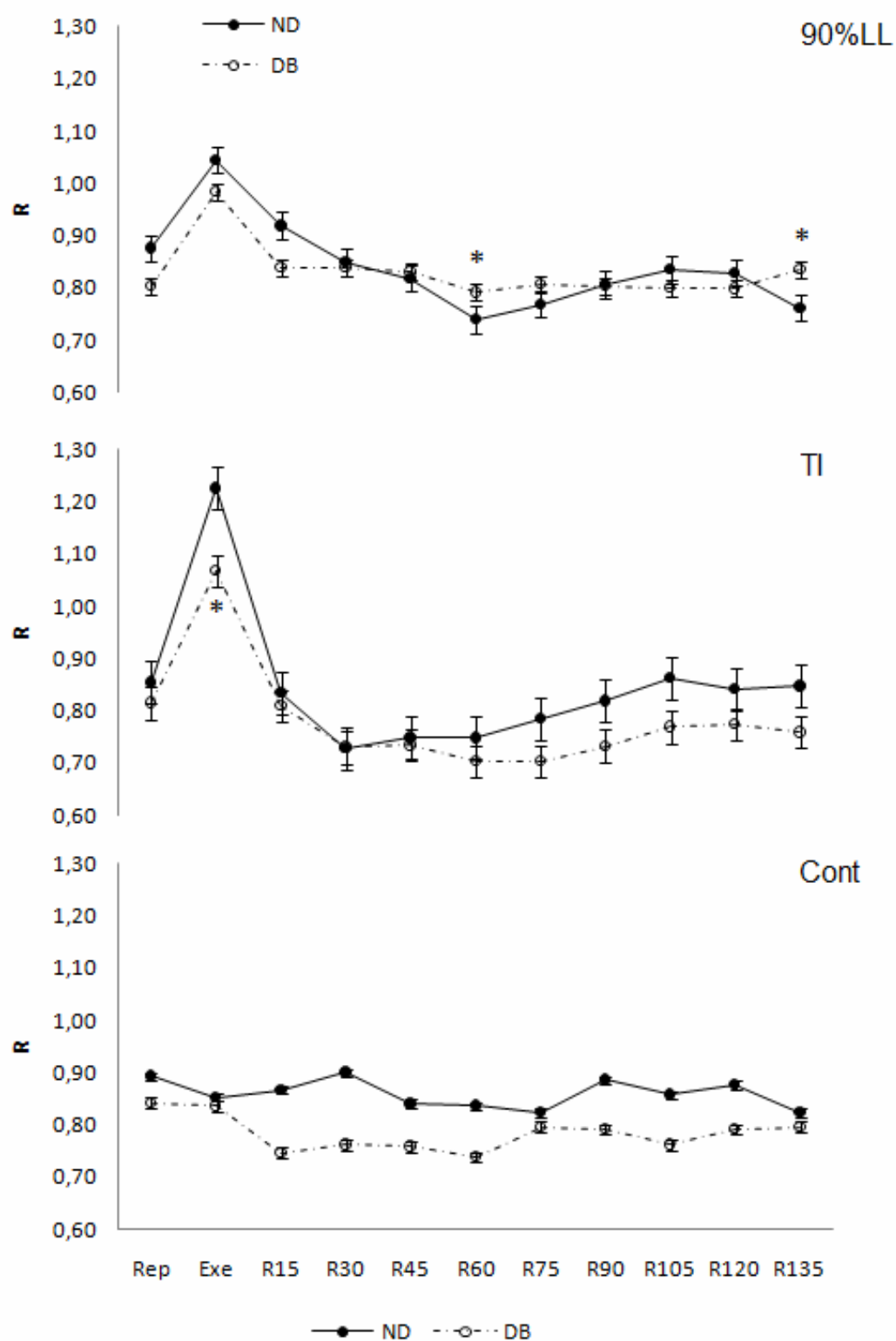


Figura 18 – Valores do R para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND) nas três sessões experimentais. Rep: Repouso pré-exercício; Exe: final do exercício ou controle; R15-R135: Recuperação pós-exercício. * $p < 0.05$ em relação ao grupo ND.

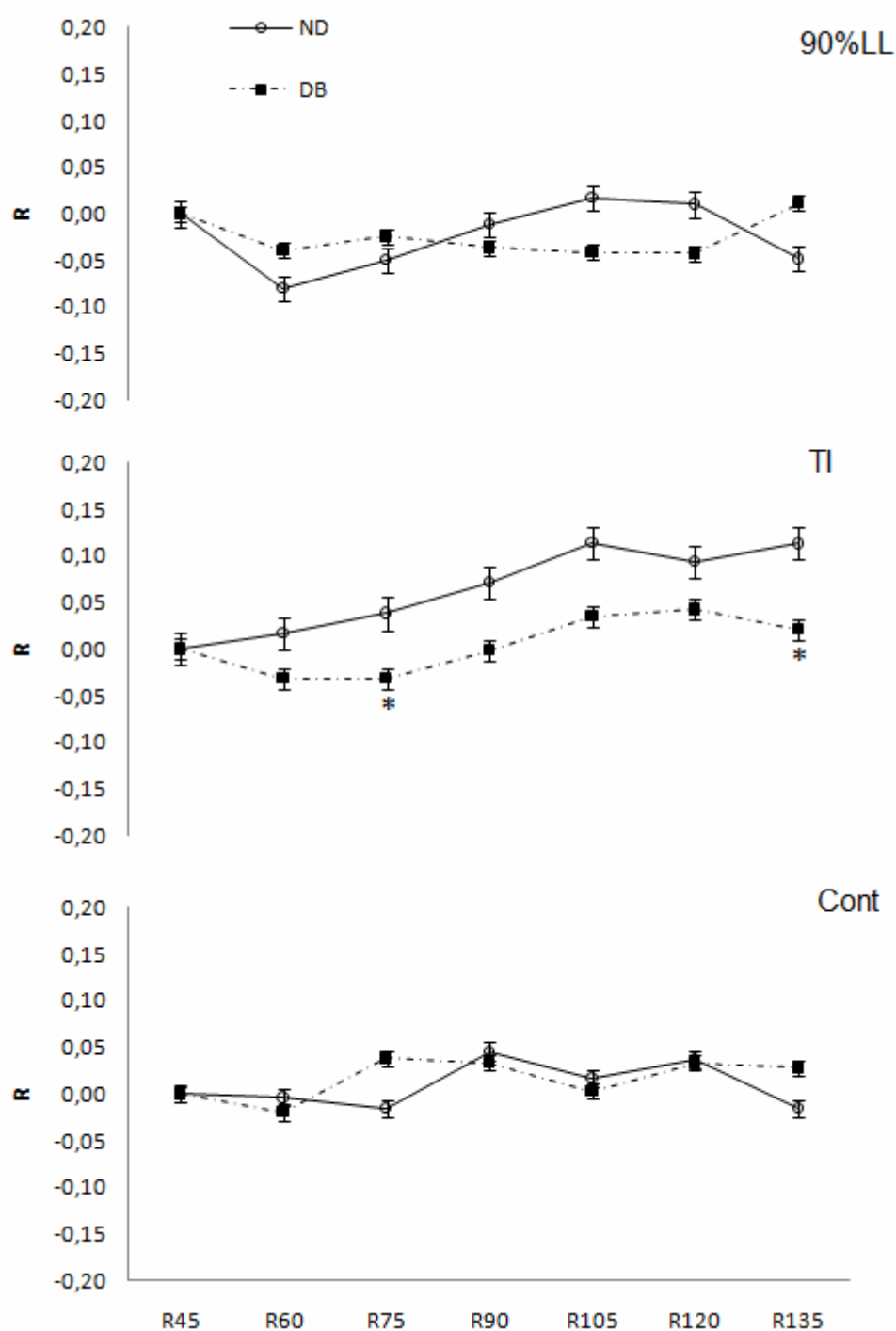


Figura 19 – Variação do R (delta absoluto) após a ingestão de CHO (R45) para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND) nas três sessões experimentais. R45-R135: Recuperação pós-exercício. * $p < 0.05$ em relação ao grupo ND.

A Figura 20 apresenta, para os grupos DB e ND, as comparações da variação do R entre as três sessões experimentais. Para o grupo DB, o R foi maior que no Cont em ambas as sessões de exercício ($p < 0.05$). Na sessão a 90%LL, o R foi maior que no Cont (R15; $p < 0.05$) e que no TI (R45; $p < 0.05$). Para o grupo ND, o R foi maior nas 2 sessões de exercício se comparado ao Cont (Exe; $p < 0.05$) e em foi maior no TI em relação ao 90% LL ao final do exercício (Exe; $p < 0.05$). Durante a recuperação pós-exercício, não houve diferença entre as 3 sessões experimentais.

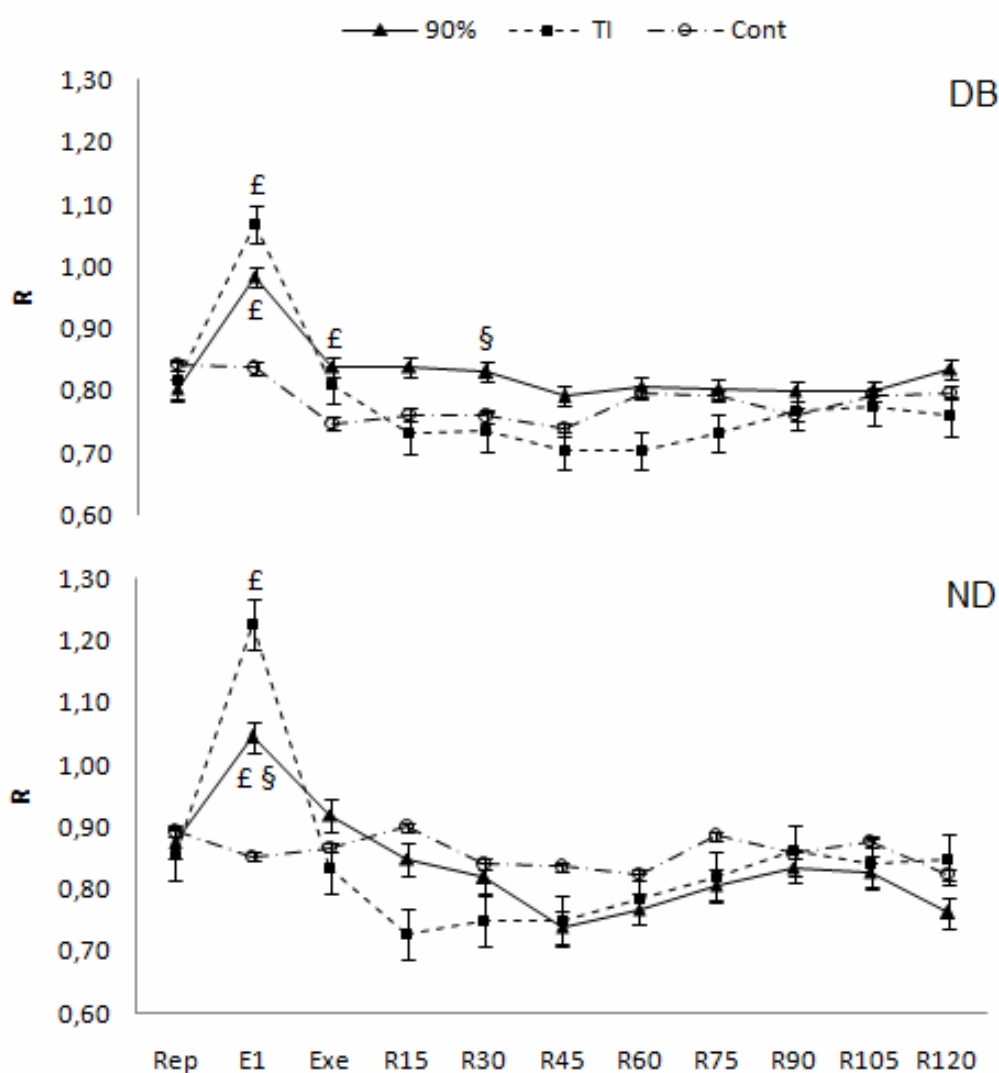


Figura 20 – Valores de R nas três sessões experimentais para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND). Rep: Repouso pré-exercício; Exe: final do exercício ou controle; R15-R135: Recuperação pós-exercício. £ $p < 0.05$ em relação ao Cont; § $p < 0.5$ em relação ao TI

Para os grupos DB e ND, as comparações do delta de variação do R em relação ao momento da ingestão de CHO (R45), entre as 3 sessões experimentais, estão apresentadas na Figura 21.

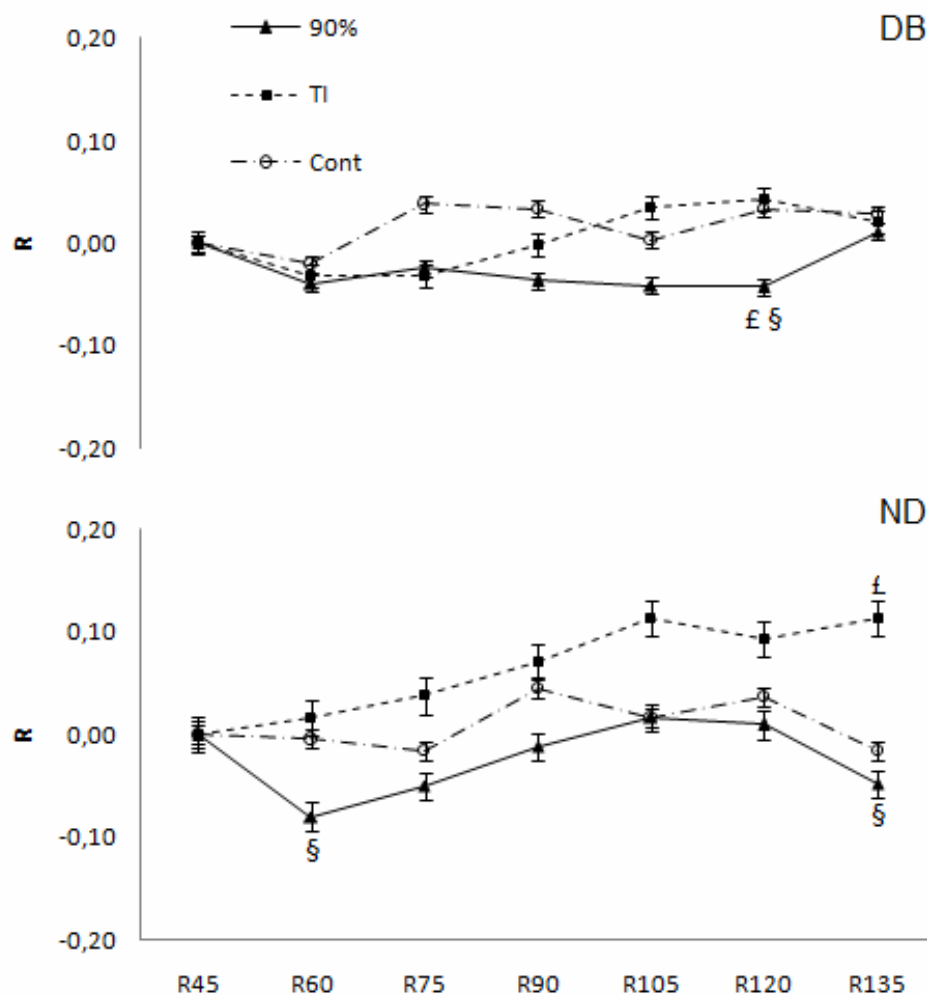


Figura 21 – Variação do R (delta absoluto) após a ingestão de CHO (R45) nas três sessões experimentais para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND). R45-R135: Recuperação pós-exercício. £ $p < 0.05$ em relação ao Cont; § $p < 0.5$ em relação ao TI

A Figura 22 apresenta o comportamento do R dos grupos DB e ND nas três sessões experimentais. Os pontos representam o R em repouso (Rep), a média durante o exercício (Exe), a média entre 15 e 45 minutos de recuperação pós-exercício (Pré-CHO) e a média entre 60 e 135 minutos de recuperação pós-exercício (Pós-CHO). Na sessão 90%LL, houve diferença no R em relação aos valores de repouso durante o exercício para os grupos DB e ND. Na sessão TI, o grupo DB apresentou diferença entre o repouso e o exercício e o grupo ND apresentou valores diferentes do repouso no exercício e durante a recuperação Pré-CHO. Na sessão Cont, o grupo DB apresentou diferença entre o Repouso e a recuperação Pré-CHO. O comportamento do R se associou aos valores de glicemia em ambos os grupos.

Os dados relativos à estimativa de utilização de Gorduras e CHO como substrato energético durante as 3 sessões experimentais, associados à resposta da glicemia, para os grupos DB e ND, estão apresentados na Figura 23.

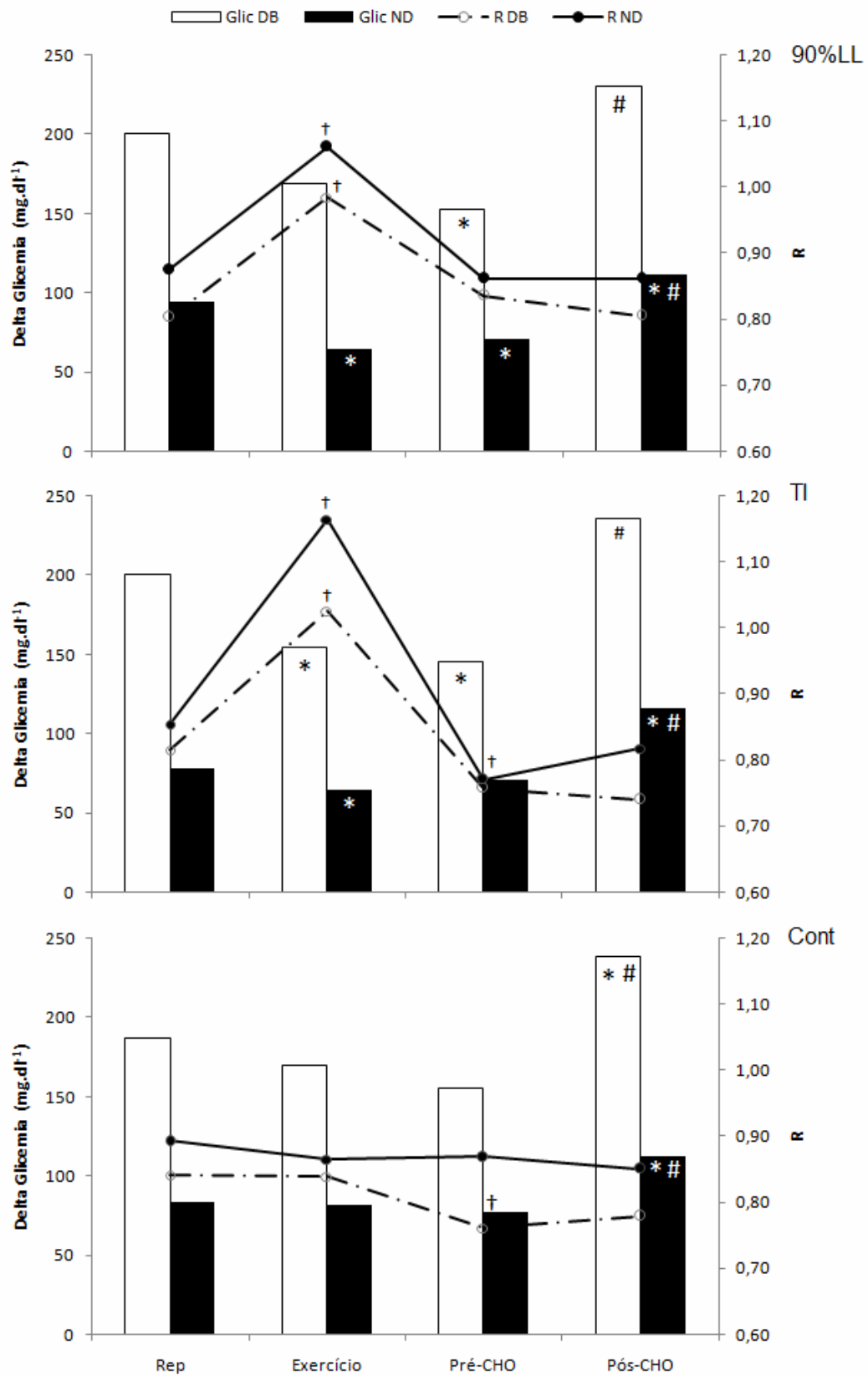


Figura 22 – Média dos valores de Glicemia e Razão de Trocas Respiratória (R) para os grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND) nas 3 sessões experimentais. Rep: repouso pré-exercício; Exercício: média dos valores do exercício; Pré-CHO: média dos valores durante a recuperação antes da ingestão de carboidratos; Pós-CHO: média dos valores da recuperação após a ingestão de carboidratos. *[†]p<0.05 em relação ao repouso; #^εp<0.05 em relação ao Pré-CHO.

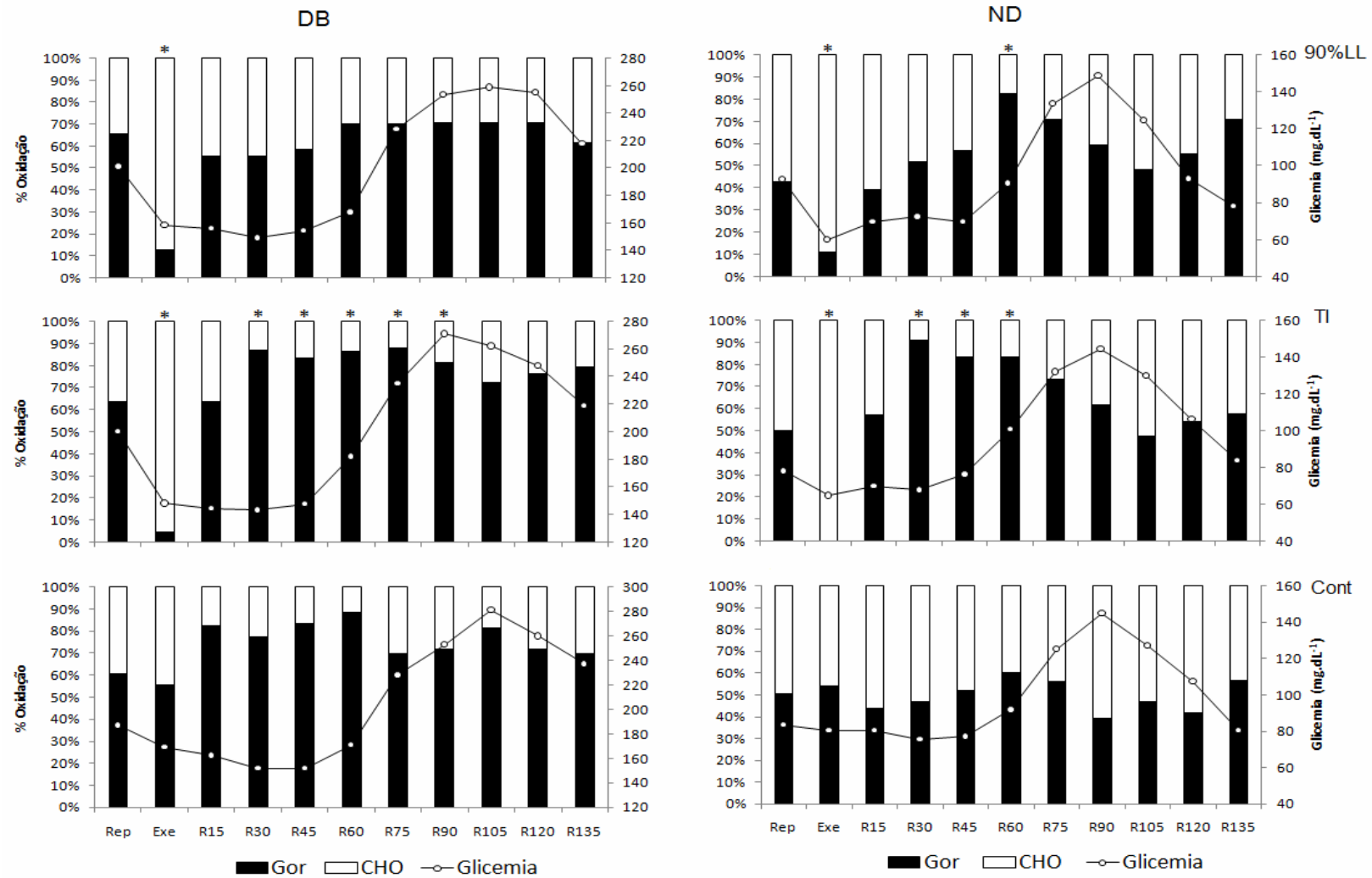


Figura 23 – Contribuição percentual de carboidrato (CHO) e gordura como substrato energético durante as três sessões experimentais nos grupos Diabéticos (DB) e Não-Diabéticos (ND). Rep: Repouso pré-exercício; Exe: final do exercício ou controle; R15-R135: Recuperação pós-exercício. *p < 0.05 em relação ao Rep

7 DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi a eficácia de uma sessão aguda de exercício físico, especialmente de maior intensidade, em reduzir a glicemia e melhorar a taxa de oxidação de gorduras de indivíduos com DM₂ que não estavam sob efeito de hipoglicemiantes orais. Isto mostra o benefício da prática de exercícios e reforça a importância de sua aplicação como medida terapêutica voltada à melhora do controle metabólico nesta população.

Apesar dos grupos DB e ND apresentarem uma pequena diferença na idade (Tabela 1), ambos ficaram dentro da faixa de 40 a 60 anos, prevista inicialmente como critério de seleção da amostra. Além disso, a idade não apresentou correlação significativa com nenhuma das variáveis antropométricas, metabólicas ou com os parâmetros obtidos no teste incremental (Tabelas 10, 11, 12). Da mesma forma, o tempo de diagnóstico de DM₂ no grupo DB, que variou de 3 meses a 12 anos, não se correlacionou com estas variáveis. Assim, para essa amostra, parece que a idade e o tempo de DM₂ não exerceram influência sobre os resultados apresentados. Os grupos foram pareados para sexo, massa corporal (MC), estatura e IMC.

Contudo, os indivíduos do grupo DB apresentaram circunferência abdominal significativamente maior se comparados aos do grupo ND. Em concordância com estes achados, tem sido extensamente demonstrado na literatura o papel da obesidade central na patogênese de distúrbios metabólicos, como o DM₂ (CHRISTOPHER et al., 2001; ZAGO e ZANESCO, 2006; CARVALHO-FILHO, 2007; HARTGE, 2007; HAMILTON, 2007; ZHU et al., 2007). Como esperado, o grupo DB apresentou Glicemia de Jejum e índice de resistência à insulina (determinado pelo HOMA-IR) maiores que o grupo ND ($p < 0.05$). A hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), um indicador do controle glicêmico, que representa a concentração média de glicose plasmática nas últimas 8-12 semanas, não foi mensurada no presente estudo. Entretanto, Rohlfing et al. (2002) demonstraram a existência de uma correlação entre a glicemia de jejum e a HbA_{1c}, que, se aplicada ao presente estudo, estima que os indivíduos do grupo DB apresentam HbA_{1c} em torno de 6,9%. Estes valores revelam um controle glicêmico satisfatório para indivíduos com DM₂, de acordo com a *American Diabetes Association* (2007).

Além da obesidade, outra doença associada ao DM₂ é a Hipertensão Arterial Sistêmica, caracterizada por pressão arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD) em repouso acima de 140/90 mmHg (CHOBANIAN et al., 2003; JAFFA et al., 2003). Indivíduos com PAS entre 120-139 mmHg e PAD entre 80-89 mmHg são considerados como pré-hipertensos e necessitam de alterações positivas no estilo de vida, a fim de minimizar os riscos cardiovasculares (CHOBANIAN et al., 2003). No presente estudo, o grupo DB apresentou PAS/PAD em repouso de 134/82 mmHg, contra 117/76 mmHg no grupo ND ($p < 0.05$ para PAS; Tabela 1).

A elevação da PA em indivíduos com DM₂ está associada à disfunção endotelial, que leva à ativação de mecanismos vasoconstritores e à inibição de mecanismos vasodilatadores (KINGWELL et al., 2003; HARTGE, 2007; HAMILTON, 2007; ZHU et al., 2007). A menor resposta vasodilatadora exerce influência também sobre a capacidade máxima de exercício, uma vez que o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) está associado ao transporte e à utilização de oxigênio pela musculatura ativa (FOSTER et al., 1996; BASSETT e HOWLEY, 2000).

No Teste Incremental (TI), o grupo DB apresentou um pico de consumo de oxigênio (VO_{2pico}) de 20 ± 2 ml.kg.min⁻¹, contra 28 ± 2 ml.kg.min⁻¹ no grupo ND. Apesar de caracterizarem um estado sedentário em ambos os grupos, estes valores indicam uma capacidade funcional significativamente menor no grupo DB ($p < 0.05$), cujos resultados estão de acordo com os achados de outros estudos para indivíduos com DM₂ (COLBERG et al., 1996; METZ et al., 2005; MOREIRA et al., 2007; HIYANE et al., 2008; LALANDE et al., 2008). A capacidade aeróbia, aqui indicada pelo VO_{2pico} , é um dos componentes da aptidão física relacionada à saúde, que está relacionada à capacidade de realização de atividades da vida diária e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas (PATE, 1988). Logo, uma baixa capacidade aeróbia está relacionada à predisposição para doenças cardiovasculares e metabólicas, como o DM₂, e para uma menor longevidade (GLANER, 2003). Isto foi demonstrado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva por Szlachcic et al. (1985), que verificaram que a taxa de mortalidade entre indivíduos com $VO_{2max} < 10$ ml.kg.min⁻¹ era aproximadamente cinco vezes maior que entre indivíduos com VO_{2max} entre 10 e 14 ml.kg.min⁻¹.

Um provável mecanismo envolvido na menor capacidade funcional de indivíduos com DM₂ é o desequilíbrio entre as atividades do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP), condição conhecida como disfunção

autonômica ou disautonomia (IZAWA et al., 2003; KASAHARA et al., 2006; PERCIACCANTE et al., 2006; DE ANGELIS et al., 2007). Como a resposta da frequência cardíaca (FC) em repouso e frente ao exercício depende do equilíbrio entre as funções no SNS e SNP, indivíduos com disautonomia apresentam respostas de FC e débito cardíaco ao exercício insuficientes, o que prejudica sua performance (KASAHARA et al., 2006; DE ANGELIS et al., 2007). Além disso, a disautonomia é responsável, em grande parte, pelo aumento do risco cardiovascular nos indivíduos com DM₂ e sua severidade está diretamente relacionada à resistência à insulina (RI) (CARNETHON et al., 2003; PERCIACCANTE et al., 2006; DE ANGELIS et al., 2007). A Tabela 6 demonstra, para o grupo DB, que indivíduos com maior FC ao final do exercício incremental (FC_{pico}) apresentaram também maior glicemia no momento da exaustão, provavelmente associada a maior atividade simpato-adrenérgica que aumenta a glicogenólise hepática e a gliconeogênese (GAUDET-SAVARD et al., 2007).

Além disso, os valores do HOMA-IR, índice utilizado para avaliar o grau de RI (DB = $3,5 \pm 2,0$; ND: $1,3 \pm 0,5$) foram semelhantes aos encontrados por Perciaccante et al. (2006) ($2,7 \pm 0,4$ para indivíduos com DM₂ e $1,3 \pm 0,5$ para indivíduos não diabéticos), confirmando a presença de patologia e sugerindo que o grupo DB do presente estudo apresenta maiores riscos de desenvolver alguma disfunção autonômica se comparado ao grupo ND. Porém, isto não foi investigado no presente estudo.

A prejudicada ação da insulina no DM₂ é a causa da hiperglicemia crônica que leva ao desenvolvimento de danos micro e macrovasculares (SCHAAN et al., 2003; SOLANO e GOLDBERG, 2006). No grupo DB do presente estudo, a RI é evidenciada ao se observar as curvas da glicemia durante as 3 sessões experimentais em ambos os grupos (Figuras 11 e 12). A mesma é responsável pelo maior delta de elevação da glicemia após a ingestão de CHO e pelo decaimento mais lento dos valores após o pico hiperglicêmico no grupo DB, se comparado ao grupo ND (Figura 11). Neste grupo, 45 minutos após o pico hiperglicêmico induzido pelo CHO, a glicemia retornou a valores próximos aos de repouso pré-exercício, indicando um padrão metabólico normal. Contudo, embora indivíduos com DM₂ tenham problemas na sinalização da insulina, os mesmos não apresentam prejuízo na captação de glicose estimulada pela contração muscular (BROZINICK et al., 1992; COLBERG et al., 1996; POIRIER et al., 2001; BRAUN et al., 2004). Diversos

estudos comprovaram a efetividade de uma sessão aguda de exercício em promover a redução da glicemia em indivíduos com DM₂ (LARSEN et al., 1999; TAGUCHI et al., 2000; WOJTASZEWSKI et al., 2000; JENG et al., 2002; POIRIER et al., 2001; DUMNKE et al., 2002; CHRIST-ROBERTS et al., 2003; MONTANARI et al., 2005; BRECKENRIDGE et al., 2007; SZEWIECZEK et al., 2007; HIYANE et al., 2008).

A quantidade de GLUT-4 na membrana celular, da qual depende a captação de glicose, é menor em indivíduos com DM₂, especialmente naqueles com maior IMC e maior glicemia de jejum. Isto foi comprovado por Gaster et al (2001), que encontraram menor expressão de GLUT-4 nas fibras musculares de indivíduos com DM₂ obesos se comparados a indivíduos magros não-diabéticos. A menor expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1), como encontrado por Anai et al. (1998) em ratos Zucker obesos e com RI pode colaborar para a menor concentração de GLUT-4 na membrana. Porém, sabe-se que a contração muscular promove aumento da translocação de GLUT-4 para a membrana, facilitando a captação de glicose e que isso ocorre tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos com DM₂ (ARAUJO-VILAR et al., 1997; MIYATA et al., 1998; GREIWE, HOLLOSZY e SEMENKOVICH, 2000; POIRIER et al., 2001; DUMKE et al., 2002; HENRIKSEN, 2002; FARREL, 2004; GIBAS et al., 2004; TOWLER e HARDIE, 2007). Keneddy et al. (1999) encontraram aumento de até 74% na translocação de GLUT-4 para a membrana após uma única sessão de exercício realizado por indivíduos com DM₂. As vias que promovem essa translocação de maneira não insulino-dependente têm importância especial no caso de indivíduos com DM₂.

No presente estudo, observou-se que, para o grupo DB, embora a glicemia tenha apresentado redução, em relação aos valores de repouso, durante as 3 sessões experimentais, a resposta foi mais significativa após as sessões de exercício, principalmente de maior intensidade (Tabela 4; Figura 12). A redução média da glicemia foi de 42 mg.dL⁻¹ ao final do exercício a 90%LL e de 52 mg.dL⁻¹ ao final do TI, contra um decaimento de 18 mg.dL⁻¹ ao final dos 20 min do período correspondente ao exercício na sessão controle, resultados estes que confirmam o efeito da contração muscular sobre a captação de glicose. Os resultados apresentados por Hiyane et al. (2008), que analisaram o efeito de 20 min de exercício em intensidades de 90% e 110%LL em indivíduos com DM₂, corroboram os presentes achados. Esses autores mostraram redução na glicemia de 41 mg.dL⁻¹ após o exercício a 90%LL e de 50 mg.dL⁻¹ após o exercício a 110%LL, contra uma

redução de apenas 11 mg.dL⁻¹ na sessão Cont. Ainda, a glicemia em ambas as sessões apresentou redução progressiva nas sessões de exercício até os 120 min do período de recuperação pós-exercício. No presente estudo, a glicemia se manteve reduzida até R45, momento a partir do qual a resposta foi modificada devido à ingestão de CHO. Todavia, é importante considerar que os participantes do estudo de Hiyane et al. (2008) realizaram o exercício sob uso de hipoglicemiantes orais, ao contrário do presente estudo, em que esta medicação havia sido interrompida há 48h, ressaltando, pois, que o efeito benéfico do exercício pode ser somatório àquele promovido pela medicação. Já para o grupo ND, apenas o exercício em intensidade submáxima promoveu redução significativa da glicemia quando comparado ao repouso, que chegou a 33 mg.dL⁻¹. Ao final do TI, o decaimento da glicemia foi de 14 mg.dL⁻¹ e ao final do período correspondente ao exercício na sessão Cont, o decaimento foi de somente 3 mg.dL⁻¹. As divergências no comportamento da glicemia entre os grupos são justificadas pela disfunção no metabolismo da glicose apresentada por indivíduos com DM₂.

Em exercícios de baixa a moderada intensidade, a captação de glicose supera sua produção, ocorrendo redução das concentrações plasmáticas. Já intensidades de exercício mais elevadas, acima do limiar de lactato (LL), estão associadas ao aumento da atividade nervosa simpática e da liberação de catecolaminas, que levam à maior liberação de hormônios hiperglicemiantes, como o glucagon. Ocorre, concomitantemente, supressão da liberação de insulina e conseqüente aumento na produção hepática de glicose, elevando a glicemia no intuito de manter os valores normais e minimizar a possibilidade de episódios hipoglicêmicos (SIMÕES et al., 1998, 1999, 2000; POIRIER et al., 2001; GAUDET-SAVARD et al., 2007; MOREIRA et al., 2007). Isso é fato para indivíduos saudáveis, todavia, não é verdade para a maioria dos indivíduos com DM₂. Nestes, a constante hiperinsulinemia provoca um desequilíbrio metabólico que inibe a produção hepática de glicose durante o exercício. Somada à maior captação de glicose, estimulada pela contração muscular, essa resposta resulta em redução da glicemia (COLBERG et al., 1996; ARAUJO-VILAR et al., 1997).

As diferenças nas respostas durante o exercício entre os grupos DB e ND são ilustradas pelas curvas da concentração média da glicemia (Figura 13). A redução, seguida por aumento da glicemia, apresentada pelo grupo ND, está de acordo com a teoria do limiar glicêmico (LG), que prevê um valor mínimo de glicemia durante o TI

em intensidade semelhante ou próxima àquela correspondente ao LL (SIMÕES et al., 1998, 1999, 2003). Já o grupo DB apresenta redução progressiva da glicemia durante o TI. Apesar de ser decorrência de um desequilíbrio metabólico, a redução da glicemia promovida pelo exercício em indivíduos com DM₂ deve ser considerada como uma resposta positiva, uma vez que contribui para um melhor controle glicêmico destes indivíduos e minimiza os danos provocados pela hiperglicemia crônica. Em termos de variação percentual até o momento da ingestão de CHO, o grupo DB apresentou reduções na glicemia de 12-27% na sessão 90%LL e de 19-28% na sessão TI, enquanto o grupo ND apresentou reduções na glicemia de 20-23% na sessão 90%LL e de 6-14% na sessão TI. Estes dados apontam que o exercício de menor intensidade promove maior redução da glicemia entre indivíduos não-diabéticos, mas que para aqueles com DM₂, o exercício de maior intensidade tem maior efeito na redução da glicemia. Suh, Paik e Jacobs, (2007) relatam que o fator de maior influência sobre a magnitude de aumento na captação de glicose promovida pelo exercício é a intensidade do mesmo. Porém, a resposta da glicemia ao exercício precisa ser bem conhecida por profissionais de saúde que desenvolvem atividades físicas para esta população.

Por determinar a intensidade na qual ocorre a transição aeróbia-anaeróbia nos processos de produção de energia, marcado por diversas alterações hormonais e metabólicas, o LL é um parâmetro considerado como padrão-ouro na avaliação da aptidão aeróbia (BASSETT e HOWLEY, 2000; SIMÕES et al., 1999; PARDONO, 2005). O LL é considerado uma intensidade de baixo stress metabólico (MEYER et al., 2005), se tornando útil na prescrição de exercícios para populações especiais como indivíduos com DM₂. No presente estudo, em ambos os grupos DB e ND, a potência relativa ao LL (P_{LL}) apresentou correlação positiva com a potência pico (P_{pico}) ($r = 0,95$ e $r = 0,91$, respectivamente; $p < 0,05$) e com o VO_{2pico} ($r = 0,75$ e $r = 0,86$, respectivamente; $p < 0,5$), indicando que indivíduos que atingem o LL em intensidades mais elevadas têm também maior potência aeróbia máxima, ou seja, têm melhor condicionamento físico, são mais tolerantes ao exercício e, portanto, menos susceptíveis aos riscos de doenças cardiovasculares.

No presente estudo, a P_{pico} absoluta observada no grupo DB tendeu a ser menor, quando comparada ao grupo ND ($p = 0,06$; Tabela 2). Todavia, a diferença entre os dois grupos foi mais evidente quando a P_{pico} foi ajustada para a MC (CPR) ($p < 0,05$; Tabela 2). A P_{LL} absoluta encontrada no presente estudo foi de 68 ± 7 W

para o grupo DB e de 79 ± 7 W para o grupo ND. Estes valores são semelhantes aos achados de Kunitomi et al. (2000), que determinaram o Limiar Anaeróbio com base nas respostas ventilatórias (LV) e relataram uma potência relativa a esta intensidade equivalente a 60 ± 16 W para indivíduos com DM₂ e de 78 ± 13 W para indivíduos não-diabéticos. Lima et al. (in press), em teste incremental em cicloergômetro utilizando o mesmo protocolo do presente estudo, também verificaram o LL a 57% P_{pico} para indivíduos com DM₂. Entretanto, o VO₂ relativo ao LV nesse estudo foi significativamente menor nos indivíduos com DM₂, ao contrário dos presentes resultados, que não indicam diferença entre os grupos DB e ND com relação ao VO_{2LL} (14 ± 1 e 17 ± 2 , respectivamente; $p > 0.05$). Moreira et al. (2007) também não verificaram diferenças entre indivíduos com DM₂ e não diabéticos com relação ao VO₂ relativo ao LL.

Os presentes achados indicam a ocorrência do LL no grupo DB em um %VO_{2pico} significativamente maior que no grupo ND ($69,2 \pm 2,3$ versus $62,2 \pm 1,8$, respectivamente; $p < 0.05$). Estes resultados vão ao encontro daqueles apresentados por Moreira et al (2007), que verificaram o LL em uma intensidade relativa a $69,8 \pm 5,9$ %VO_{2pico} para indivíduos com DM₂ sedentários e a $64,4 \pm 6,9$ %VO_{2pico} para indivíduos não-diabéticos. Kawaji et al. (1989) e Lima et al. (in press) também mostraram a ocorrência do LL em indivíduos com DM₂ em intensidades de aproximadamente 67-70% do VO_{2pico}. O fato do LL para esta população ocorrer em uma intensidade mais próxima à carga máxima, embora pareça contraditório em uma primeira análise, pode ser explicado pela menor tolerância ao exercício neste grupo (TIMMIS, CHAITMAN e CRAGER, 2006; MOREIRA et al., 2007). Devido a limitações hemodinâmicas e metabólicas destes indivíduos, uma fadiga periférica se instala mais precocemente durante o exercício e os impede de chegar à sua real capacidade cardiorrespiratória máxima, representada pelo VO_{2max} ou pela FC_{max}. Com VO_{2pico} e FC_{pico} mais baixos que o máximo predito, o % correspondente ao LL é maior.

A FC_{LL} apresentada pelo grupo DB no presente estudo foi equivalente a $80,5 \pm 3,0$ %FC_{pico}, contra $71,5 \pm 2,8$ %FC_{pico} no grupo ND ($p < 0.05$). Tais resultados também corroboram os achados do estudo de Moreira et al. (2007), em que o LL foi atingido a $82,2 \pm 7,8$ %FC_{pico} por indivíduos com DM₂ sedentários e a $70,7 \pm 6,9$ %FC_{pico} por indivíduos não-diabéticos. Calculada a partir de uma fórmula específica para cicloergômetro ($(202) - 0,72 \times \text{idade}$) (JONES, 1985), a FC_{max} prevista para a

idade seria de $162,0 \pm 1,4$ bpm para o grupo DB e de $168,3 \pm 0,8$ para o grupo ND. Logo, a FC_{pico} atingida pelo grupo DB representou $88,6 \pm 4,6$ % FC_{max} predita (diferença de aproximadamente 19 bpm), enquanto que no grupo ND este valor foi de $101,0 \pm 2,4$ % FC_{max} predita. Verifica-se, pois, que os indivíduos não-diabéticos de fato atingiram uma intensidade máxima de exercício, enquanto que os indivíduos com DM_2 tiveram limitações em sua capacidade funcional, provavelmente por influência de fatores periféricos. A FC_{LL} no grupo DB representou, pois, $70,6 \pm 2,8$ % FC_{Max} predita. Este percentual foi maior que o encontrado por Kunitomi et al. (2000) em indivíduos com DM_2 entre 50 e 60 anos de idade, cujo LV foi encontrado a $59,7 \pm 5,4$ % FC_{Max} . A menor concentração de lactato sanguíneo ao final do TI no grupo DB, em comparação ao grupo ND (Tabela 2) reforça a idéia de uma menor tolerância ao exercício entre indivíduos com DM_2 .

A Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) ao final do exercício foi de $19 \pm 0,4$ para ambos os grupos ($p > 0.05$; Tabela 2) e mostra que os indivíduos de fato entraram em exaustão. A PSE tem sido utilizada como critério para a identificação da intensidade relativa ao LL e ao LV, que tem sido identificada entre 13-14 pontos na Escala de Borg para indivíduos não-diabéticos (SIMÕES et al., 2000, 2003; MOREIRA et al., 2007) e entre 12-13 pontos para indivíduos com DM_2 (KUNITOMI et al., 2000, MOREIRA et al., 2007). Valores semelhantes de PSE no LL foram observados no presente estudo, sendo verificada uma PSE de 13 no grupo DB e de 14 no grupo ND.

Estudos de nosso grupo (dados não publicados) mostram que a PSE apresenta correlação também com a intensidade correspondente ao LG, e que este ocorre em aproximadamente 80% dos indivíduos submetidos a teste incremental máximo. Os resultados do presente estudo confrontam esta informação, uma vez que a identificação do LG foi possível em apenas 2 indivíduos do grupo DB e 6 indivíduos do grupo ND. Diferentemente, Moreira et al. (2007), identificaram o LG em 90% dos indivíduos de seu estudo, dos quais 18 tinham DM_2 e 10 eram não-diabéticos. Além disso, os autores observaram forte correlação e alta concordância entre os métodos do LL e do LG, para ambos os grupos. Porém, nesse estudo, o TI foi realizado após jejum noturno de 12 horas. A ingestão do lanche padronizado duas horas antes da realização do TI no presente estudo é uma provável explicação para estas divergências, pois a hiperinsulinemia decorrente da alimentação pode alterar as respostas glicêmicas ao exercício, especialmente em indivíduos com DM_2 .

(COLBERG et al., 1996; ARAUJO-VILAR et al., 1997; POIRIER et al., 2001; GAUDET-SAVARD et al., 2007).

Poirier et al. (2001), analisaram o efeito da alimentação prévia sobre as alterações na concentração plasmática de glicose e insulina em resposta a uma sessão aguda de exercício e verificaram maior redução da glicemia quando o exercício foi realizado 2 horas após a ingestão do café da manhã. Tal resultado foi atribuído à relativa hiperinsulinemia induzida pela alimentação. O café da manhã utilizado nesse estudo continha 395 kcal, 49% destas provenientes de CHO. No presente estudo, os CHO foram responsáveis pelo fornecimento de 66,9% das 315 kcal contidas no lanche padronizado, que apresentou índice glicêmico moderado. Este lanche foi, provavelmente, capaz de inibir o aumento da produção hepática de glicose em intensidades mais elevadas de exercício. De forma similar a estes achados, Gaudet-Savard et al. (2007), relataram que quando indivíduos com DM₂ realizam exercício em estado pós-prandial, especialmente entre 2-5 horas após a ingestão alimentar, a glicemia diminui durante o exercício independentemente do seu valor basal. Entretanto, Cunha et al. (2007), em indivíduos com DM₂ utilizando hipoglicemiantes e em indivíduos saudáveis, não verificaram redução da glicemia durante o exercício a 50% VO_{2max} quando o mesmo foi realizado 30 min após a ingestão de um lanche padronizado, reforçando um efeito do tempo entre a alimentação e o exercício.

No grupo DB, a elevação da glicemia após a ingestão de CHO em relação aos valores de repouso foi menos significativa e menos duradoura nas sessões de exercício, se comparadas à sessão controle (Tabela 4). Porém, ao contrário do esperado, o exercício físico não foi eficaz em atenuar a elevação da glicemia tomando como referência os valores apresentados imediatamente antes da ingestão do CHO (Tabela 4; Figura 14). De acordo, Larsen et al. (1999) mostraram que o exercício físico de alta intensidade realizado no período pós-prandial promove utilização de glicogênio muscular, que está prejudicada em indivíduos com DM₂ (COLBERG et al., 1996), porém não influencia a homeostase da glicose durante uma refeição subsequente. Apesar disso, ao comparar o delta de variação da glicemia entre os grupos DB e ND (Figura 10), observa-se que o exercício físico no grupo DB promoveu um decaimento maior que o apresentado pelo grupo ND, nas sessões 90%LL e TI (DB = até 52 mg.dL⁻¹ e 57 mg.dL⁻¹, respectivamente; ND = até 33 mg.dL⁻¹ e 14 mg.dL⁻¹, respectivamente; $p < 0.05$), com diferenças mais marcantes

na sessão TI, o que não ocorreu na sessão Cont. Ainda, reforçando o benefício do exercício de maior intensidade para o grupo DB, o seu delta de elevação da glicemia em relação ao repouso após a ingestão de CHO na sessão TI (até 71 mg.dL⁻¹) foi comparável ao do grupo ND (até 66 mg.dL⁻¹). Na sessão 90%LL, o grupo DB apresentou maior elevação da glicemia se comparado ao grupo ND (até 75 mg.dL⁻¹ *versus* 56 mg.dL⁻¹, respectivamente; $p < 0.05$). O mesmo ocorreu na sessão Cont (até 94 mg.dL⁻¹ *versus* 62 mg.dL⁻¹, respectivamente; $p < 0.05$).

Vale ressaltar a importância de um modelo experimental como o do presente estudo, que envolve a administração de CHO após o exercício. Este modelo simula a vida diária de indivíduos que se exercitam e em seguida se alimentam e permite o estudo da regulação metabólica pelo exercício prévio.

Comparados a indivíduos saudáveis, os indivíduos com DM₂ apresentam atenuação dos estímulos da contração muscular sobre a captação de glicose, devido às alterações metabólicas apresentadas. Entre estes estímulos, estão a ativação da via cálcio-calmodulina, a liberação de bradicinina (BK) e óxido nítrico (NO) e a atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que desempenham importante papel na translocação do GLUT-4 (FISHER et al., 2002; WOJTASZEWSKI et al., 2003; JESSEN e GOODYEAR, 2005). Ainda, no presente estudo, deve-se considerar que os indivíduos do grupo ND, que possuem maior capacidade funcional, se exercitaram em carga absoluta e potência relativa à massa corporal maiores. Isto sugere maior massa muscular e um maior número de unidades motoras recrutadas, o que resulta em maior efeito do exercício em translocar GLUT-4 e regular a glicemia. Portanto, as evidências apontam que os mecanismos envolvidos na captação de glicose estimulada pela contração muscular são intensidade-dependentes (KENEDDY et al., 1999; SRIWIJITKAMOL et al., 2007). Logo, sugere-se que indivíduos com DM₂ precisam se exercitar em uma intensidade maior a fim de que o estímulo da contração muscular seja suficiente para aumentar de maneira significativa a captação de glicose (JESSEN e GOODYEAR, 2005; SRIWIJITKAMOL et al., 2007).

Estudos recentes têm demonstrado o envolvimento do cálcio liberado durante a contração muscular e da proteína calmodulina, ativada pelo mesmo, sobre a captação de glicose. Além disso, a redução dos fosfatos de alta energia provocada pela contração muscular ativa a via da AMPK (JESSEN e GOODYEAR, 2005; SUH, PAIK e JACOBS, 2007). Com a maior ativação da AMPK, aumenta também a

fosforilação do seu substrato AS160. Este desempenha importante papel na exocitose do GLUT-4 e é um ponto de interação entre as vias da contração e da insulina na sinalização da captação de glicose (WOJTASZEWSKI et al., 2003; SRIWIJITKAMOL et al., 2007). Portanto, além de estimular a captação de glicose por vias independentes da insulina, o exercício aumenta a sensibilidade a este hormônio, tanto em indivíduos saudáveis como naqueles com DM₂ (COLBERG et al., 1996; ISHII et al., 1998; GASTER et al., 2001; SOLANO e GOLDBERG, 2006). Entretanto, Dumke et al. (2002) mostraram que a ativação das vias independentes da insulina, estimulada pelo exercício, diminui progressivamente até 3 horas após o exercício, momento a partir do qual predominam as vias dependentes da insulina. Como esperado, o grupo DB apresentou insulinemia significativamente maior que o grupo ND em todas as sessões experimentais ($p < 0,05$; Figura 15), porém, em relação aos valores de repouso, não houve alterações significativas na insulinemia do grupo DB durante as sessões experimentais.

A redução da resistência à insulina e da hiperglicemia, resultados alcançados com a prática de exercícios físicos, são metas primordiais no tratamento de indivíduos com DM₂, uma vez que estas condições elevam o risco de complicações secundárias, especialmente o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Entretanto, as reduções na glicemia obtidas com o exercício são dependentes das características do mesmo e da capacidade funcional do indivíduo.

As correlações apresentadas entre a potência pico (P_{pico}) e a glicemia pós-exercício reforçam a influência da aptidão aeróbia sobre o metabolismo da glicose. Para o grupo DB, essa correlação foi negativa, com maior decaimento da glicemia nos indivíduos que apresentaram maior P_{pico} . Além disso, estes indivíduos também apresentaram um menor delta de elevação da glicemia após a ingestão de CHO. Mesmo quando os dados foram ajustados para a massa corporal, as correlações se mantiveram, com maior delta de decaimento e menor delta de elevação da glicemia para indivíduos com maior coeficiente de potência relativa (CPR). As respostas parecem ser intensidade-dependentes, uma vez que não foram observadas após o exercício submáximo. Isso pode ser explicado pelo fato de que intensidades maiores de exercício implicam no recrutamento de mais unidades motoras e no maior direcionamento do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa, o que maximiza a captação de glicose para ser usada como fonte energética durante o exercício e para repor o glicogênio muscular depletado no exercício durante o período de

recuperação (KREISMAN et al., 2000; PRAET e van LOON, 2007). Kreisman et al. (2000) relataram que a redução da glicemia durante a recuperação de um exercício realizado em estado pós-prandial é maior em exercícios mais intensos, que requerem posterior reposição de glicogênio muscular.

Assim, como a capacidade de suportar cargas mais elevadas está relacionada à maior aptidão física, verifica-se a importância do exercício crônico para indivíduos com DM₂, pois, além de se beneficiarem dos efeitos agudos da contração muscular sobre a captação de glicose, os mesmos alcançarão um maior condicionamento físico, que os tornará tolerantes a intensidades maiores de exercício e os permitirá atingir um melhor controle glicêmico. Para o grupo ND, não houve correlação entre a P_{pico} ou o CPR e o delta de decaimento da glicemia pós-exercício. Porém, os indivíduos que apresentaram maior P_{pico} ou CPR tiveram um menor delta de elevação da glicemia após a ingestão de CHO nas 3 sessões experimentais, com correlações mais fortes nas sessões de exercício, especialmente no de maior intensidade. Estes resultados indicam o efeito do condicionamento físico sobre o metabolismo da glicose também em indivíduos saudáveis.

Outro fator que exerce influência sobre a resposta glicemia são as alterações na concentração de lactato sanguíneo (CHARI et al., 2008). No presente estudo, para o grupo DB, foi encontrada correlação negativa entre o pico de lactato durante o exercício máximo e os valores de glicemia no período de recuperação pós-exercício ($r = -0.6634$; $p < 0.05$), sugerindo o metabolismo do lactato, ou novamente a intensidade do exercício, como um dos mecanismos envolvidos na redução da glicemia. Entretanto, a máxima concentração de lactato no exercício submáximo (90%LL) não apresentou correlação com o delta de decaimento da glicemia durante a recuperação, sugerindo uma dependência da intensidade do exercício também para este mecanismo. Ainda, pode-se perceber que na sessão TI, o aumento do lactato sanguíneo se associou a reduções na glicemia para ambos os grupos DB e ND durante o exercício e os primeiros momentos de recuperação pós-exercício. Após a ingestão de CHO, houve aumento da glicemia associado à uma redução do lactato sanguíneo. Na sessão a 90%LL, o lactato foi maior que no repouso apenas no período de exercício, quando houve redução da glicemia para ambos os grupos. Durante a recuperação pós-exercício, porém, apesar da redução da glicemia nos primeiros momentos, o lactato já havia retornado a valores próximos aos de repouso.

Contudo, o papel do lactato sanguíneo sobre a regulação do metabolismo da glicose precisa ser mais estudado.

Como se sabe, a obesidade, principalmente a visceral, desempenha importante papel no desenvolvimento da RI e do DM₂. Um maior IMC, entre outros fatores, está relacionado a um menor conteúdo de GLUT-4 na membrana celular e à prejudicada captação de glicose (KENNEDY et al., 1999). De acordo com a teoria lipocêntrica, o acúmulo de lipídios intracelulares prejudica a ação da insulina na captação de glicose devido à alterações em nível de competição de substratos, regulação enzimática, sinalização intracelular e transcrição gênica (BRUCE e HAWLEY, 2004; HAWLEY e HOUMARD, 2004; IVY, 2004). Assim, a hiperglicemia, o acúmulo de ácidos graxos livres e de LDL levam a um maior stress oxidativo e à piora da função endotelial.

Como proposto por Lean, Han e Morrison (1995), a medida da circunferência abdominal (CA) apresenta um ponto de corte para risco cardiometabólico de 94 cm para homens e 80 cm para mulheres. No presente estudo, o grupo DB apresentou medidas de CA bem acima deste valor (107 ± 4 cm). Além disso, as correlações positivas entre a glicemia de jejum e a massa corporal (MC) ($r = 0,62$; $p < 0.05$), IMC ($r = 0.70$; $p < 0.05$) e CA ($r = 0,75$; $p < 0.05$) reforçam a associação entre obesidade e DM₂. Além de ser fator independente de risco cardiovascular, a obesidade também exerce efeito negativo sobre a capacidade funcional e aumenta a predisposição ao desenvolvimento de doenças hipocinéticas e metabólicas (LEAN LEAN, HAN e MORRISON, 1995; GLANER et al., 2003). Em ambos os grupos, as variáveis antropométricas apresentaram correlação negativa com os parâmetros de aptidão aeróbia (Tabelas 11 e 12). No grupo ND, indivíduos com maior CA tiveram menor VO_{2pico} , menor VO_{2LL} , menor Lac_{pico} e menor coeficiente de potência relativa (CPR), sendo o último menor também nos indivíduos com maior IMC. Estes resultados sugerem que os efeitos negativos da obesidade se apresentam também entre indivíduos não-diabéticos. No grupo DB, indivíduos com maior MC, IMC e CA apresentaram menor VO_{2pico} e menor CPR. Menor VO_{2pico} e VO_{2LL} também foram observados em indivíduos com maior glicemia de jejum. Estes achados sustentam a idéia de que obesidade e DM₂ afetam negativamente a aptidão aeróbia.

No DM₂, a obesidade e a RI contribuem para o agravamento da disfunção endotelial, por promoverem hiper-ativação de sistemas vasoconstritores, como o Sistema Renina-Angiotensina (SRA) (KINGWELL et al., 2003; HARTGE, 2007;

HAMILTON, 2007; ZHU et al., 2007). Partindo do princípio de que o SRA e o Sistema caliceína-cininas (SCC) são contra-regulatórios, uma maior ativação do primeiro influencia de maneira negativa a atividade do segundo, levando à menor liberação de óxido nítrico (NO) e, assim, menor vasodilatação endotélio-dependente. Com a menor vasodilatação, o fluxo sanguíneo local é reduzido, bem como o transporte de glicose, insulina e outras substâncias envolvidas na captação celular de glicose, e a hiperglicemia é exacerbada (KINGWELL et al., 2003).

Indivíduos com DM₂ têm maior liberação de interleucinas e concentração de ácidos graxos livres e LDL (HAMILTON, 2007; HARTGE, 2007). Estes levam à formação de produtos finais da glicação avançada, como a proteína quinase C (PKC), que geram espécies reativas de oxigênio (ROS) e reduzem a ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e a biodisponibilidade de NO. Ainda, os problemas na cascata de sinalização da insulina, em nível de IRS-1 e PI3K, também levam à menor produção de NO e à menor translocação de GLUT-4, agravando, como em um círculo vicioso, a RI (HAMILTON et al., 2007). Sustentando esta hipótese, Carretero (2005) aponta que a inativação do gene da caliceína em modelos animais leva à disfunção endotelial, uma vez que a maior atividade da caliceína plasmática induz o aumento da produção de bradicinina e da liberação de NO (KISHI et al., 1998; CAMPBELL, 2000; MOREAU et al., 2005). Este Entretanto, no presente estudo, a atividade da caliceína plasmática em jejum não diferiu entre os grupos DB e ND ($p > 0.05$).

Vários estudos revelam o envolvimento do SCC na captação de glicose independente da insulina, de modo especial durante o exercício, que provoca aumento das concentrações plasmáticas de bradicinina (BK) e, por consequência, maior liberação de NO, PGI₂ e tPA. e maior vasodilatação (MIYATA et al., 1998; BLAIS JR et al., 1999; TAGUCHI et al., 2000; DUMKE et al., 2002; SCHMAIER et al., 2002; GIBAS et al., 2004; MONTANARI et al., 2005). No presente estudo, o grupo ND apresentou significativo aumento da atividade da caliceína plasmática (ACP) aos 15 minutos de recuperação pós-exercício submáximo (90% LL) ($p < 0,05$). A vasodilatação decorrente de tal resposta pode provavelmente ter contribuído para o aumento do fluxo sanguíneo e do aporte de nutrientes e outras substâncias para a célula, melhorando a captação de glicose por vias dependentes e independentes da insulina. De acordo com Isami et al. (1996), a bradicinina aumenta a fosforilação do receptor de insulina e do substrato IRS-1.

Taguchi et al (2000) e Kishi et al. (1998) e Lteif et al. (2007) também demonstraram a efetividade de proteínas do SCC em aumentar a captação de glicose de maneira direta, independentemente da ação da insulina e a sua estimulação pelo exercício físico. No grupo DB, embora sem significância estatística ($p > 0,05$), houve uma tendência de aumento na ACP após o exercício de maior intensidade, o que pode ter provocado maior vasodilatação endotélio-dependente e, conseqüentemente, contribuído para a redução da glicemia nesta sessão. O aumento da atividade da caliceína plasmática ACP após o exercício, associado a uma importante resposta vasodilatadora, foi demonstrado nos estudos de Moraes et al. (2007) e Pontes Jr et al. (2008), que analisaram indivíduos hipertensos. A ausência de significância nas alterações da ACP no grupo DB pode ser explicada pela grande variação dos valores apresentados entre os indivíduos, provavelmente em decorrência de fatores como: diferenças na severidade da disfunção endotelial associada ao DM₂, efeito crônico do uso de medicamentos e diferentes polimorfismos genéticos. Uma limitação do presente estudo foi a dosagem apenas da atividade da caliceína plasmática, sem analisar as concentrações da BK ou do NO. Entretanto, Moraes et al. (2007) e Pontes Jr et al. (2008) encontraram aumento nas concentrações de BK simultâneos ao aumento na atividade da caliceína plasmática e sugeriram que estes se associaram à maior liberação de NO e à vasodilatação.

Indivíduos com DM₂ apresentam ainda alterações metabólicas no que diz respeito à utilização de substratos energéticos, ou seja, no percentual de energia proveniente da oxidação de CHO e gorduras (COLBERG et al., 1996; BRAUN et al., 2004; METZ et al., 2005). A razão de trocas respiratórias (R) é um indicador do tipo de substrato predominantemente metabolizado (R). No presente estudo, o R em repouso não diferiu significativamente entre os grupos DB e ND, o que está de acordo com os achados de Braun et al. (2004), embora os indivíduos com DM₂ tenham apresentado tendência à maior oxidação de gorduras, possivelmente em decorrência da prejudicada captação de glicose e do maior conteúdo de gordura visceral. Esta gordura é considerada mais 'metabolicamente ativa' e está associada à RI (BRAUN et al., 2004). Contudo, durante o exercício nas intensidades investigadas, a elevação do R foi observada nos grupos DB e ND, em ambas as intensidades (Tabelas 6 e 7), indicando um deslocamento para a maior dependência de CHO.

De fato, como pode ser observado na Figura 24, o percentual de contribuição de CHO como substrato energético durante o exercício variou de 95 a 100% para o grupo DB e de 90 a 100% para o grupo ND. A alta dependência da oxidação de CHO entre os indivíduos não-diabéticos, mesmo no exercício de intensidade moderada é explicada pela condição física dos mesmos. Indivíduos sedentários utilizam mais CHO durante o exercício, uma vez que o ponto de transição aeróbia-anaeróbia dos processos de produção de energia, ou seja, o LL, ocorre em uma intensidade mais baixa se comparado a indivíduos com maior aptidão física (COLBERG et al., 1996; METZ et al., 2005). Já para o grupo DB, o aumento da oxidação de CHO durante o exercício, além de se relacionar ao estado sedentário, reforça o efeito do mesmo em aumentar a captação de glicose, por estimular vias não insulino-dependentes, mas também por aumentar a sensibilidade à insulina (SZEWIECZEK et al., 2001).

Durante o período de recuperação pós-exercício, o comportamento do R diferiu entre os grupos DB e ND e entre as três sessões experimentais. No grupo DB, após o exercício a 90% LL, o R retornou a valores semelhantes aos de repouso ($p > 0.05$; Figuras 19 e 21), correspondentes à maior oxidação de gorduras. A menor intensidade de exercício promove alterações menos significativas na homeostase energética, além de menor estimulação da captação da glicose por vias dependentes da contração muscular e alteração na sensibilidade à insulina, exercendo, pois, pouca influência na utilização de substrato pós-exercício. Já após o TI, houve significativa redução do R em relação ao repouso, com seqüente aumento no percentual de contribuição das gorduras para a produção de energia ($p < 0.05$).

Exercícios mais intensos requerem o recrutamento de um elevado número de unidades motoras e maiores ajustes cardiovasculares e metabólicos. A dependência de vias glicolíticas durante o exercício resulta, entre outros fatores, na produção de mais lactato e outros metabólitos como a adenosina, provocando um desequilíbrio que precisa ser restaurado durante a recuperação. Ocorre então aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura que se exercitou, a fim de assegurar o aporte adequado de O_2 e promover a restauração da homeostase metabólica e térmica. Assim, sugere-se que a recuperação pós-exercício intenso tenha predomínio aeróbio ainda maior, o que justificaria o aumento na oxidação de gorduras. De acordo com Long III et al. (2008), a redução da insulina e aumento das catecolaminas no início da recuperação, associado ao aumento do fluxo sanguíneo também para o tecido

adiposo, favorecem a utilização das gorduras como substrato. Outro fator responsável pelo aumento do R após o TI é a tentativa de tamponamento da acidose metabólica, decorrente do acúmulo de lactato e de íons H^+ , por uma alcalose respiratória. Esta resulta de estímulos do CO_2 e dos íons H^+ no centro respiratório, que aumentam o VCO_2 e aumentam o R (WASSERMAN e McILROY, 1964; BERRY et al., 1991).

Um predomínio na oxidação de gorduras após o exercício em indivíduos com DM₂ foi encontrado por Poirier et al. (2001). Apesar da aumentada contribuição de gorduras como fonte energética pós-exercício no grupo DB, a glicemia apresentou redução significativa em relação aos valores pré-exercício, sugerindo que a glicose captada foi estocada em forma de glicogênio e não imediatamente utilizada como substrato energético. Logo, supõe-se que o exercício físico em indivíduos com DM₂ promove também a utilização do glicogênio muscular, que está mais prejudicada do que a utilização de glicose plasmática em si (COLBERG et al., 1996). Isto foi comprovado por Braun et al. (2004), que verificaram oxidação de CHO e uso estimado de glicogênio muscular durante o exercício significativamente menor no grupo com RI se comparado a um grupo de indivíduos saudáveis. Ao contrário do esperado, após a ingestão de CHO, a oxidação de gorduras no grupo DB não foi inibida, sugerindo que o exercício prévio não tem efeito na regulação da resposta metabólica à carga glicêmica durante a recuperação pós-exercício em indivíduos com DM₂.

O aumento dos ácidos graxos circulantes pode atenuar a capacidade do CHO ingerido em inibir a oxidação de lipídios (LONG III et al., 2008). No grupo ND, ambas as sessões de exercício promoveram aumento na oxidação de gordura no período de recuperação, mais significativo após o TI (Figura 24). Além disso, a ingestão de CHO inibiu o aumento na utilização de gorduras e potencializou a oxidação de CHO tanto após o TI, como após o Cont. Isto é coerente com a ausência de alterações metabólicas nos indivíduos não-diabéticos. Ou seja, a ingestão alimentar pós-exercício aumenta a contribuição do metabolismo de CHO como fonte energética. Na sessão Cont, não foram observadas alterações no R ou no percentual de oxidação de CHO e gorduras, em relação ao repouso pré-exercício em nenhum dos grupos (DB e ND).

Comparando-se a variação do R após a ingestão de CHO entre os grupos DB e ND, observa-se que a curva do grupo DB na sessão TI apresentou um desenho

semelhante ao do grupo ND, ao contrário das outras sessões, apesar dos valores significativamente menores (Figura 20). Isto sugere uma melhor regulação do metabolismo de CHO e gorduras em resposta ao exercício de maior intensidade, o que é compatível com o maior delta de variação do R aos 30 minutos de recuperação pós-exercício na sessão TI comparado ao da sessão Cont ($p < 0.05$; Figura 18). Para o grupo ND, a variação do R obtida na sessão 90% LL foi significativamente diferente das sessões TI e Cont. Os diferentes padrões no comportamento das curvas dos grupos DB e ND corroboram as alterações metabólicas apresentadas por indivíduos com DM₂.

Braun et al. (2004) relatam que a efetividade do exercício para o controle metabólico de indivíduos com DM₂ depende, em partes, da capacidade de alternância da utilização de vias metabólicas, para estimular a captação de glicose. Assim, o aumento da oxidação de lipídios em decorrência do exercício também exerce efeito positivo, por favorecer o equilíbrio entre o estoque e a oxidação de lipídios, ajudando a restaurar a sensibilidade à insulina.

De modo geral, o presente estudo traz evidências da importância do exercício físico para indivíduos com DM₂. O acúmulo dos efeitos benéficos de subseqüentes sessões agudas de exercício promove melhora do controle glicêmico também em longo prazo. Entretanto, uma vez que as melhoras na homeostase da glicose obtidas pela prática de atividade física são perdidas após 6-8 semanas de destreinamento (ERIKSEN et al., 2007), o exercício físico deve ser uma constante nesta população.

Apesar do presente estudo demonstrar maior efetividade do exercício físico mais intenso sobre os parâmetros metabólicos de indivíduos com DM₂, ressalta-se que o exercício submáximo também promove melhoras no controle glicêmico. Deste modo, recomenda-se cautela na prescrição de exercícios de alta intensidade para esta população. De acordo com Praet e van Loon (2007), o gasto energético de cada sessão de exercício parece ser o maior determinante das alterações na homeostase da glicose. Assim, uma menor intensidade de exercício pode ser compensada por alterações na sua duração. Indivíduos com DM₂ apresentam diversas complicações secundárias que devem ser consideradas no momento da prescrição do exercício e que, muitas vezes, indicam a menor intensidade como melhor escolha.

Além disso, no presente estudo o exercício de maior intensidade foi, na realidade, um exercício máximo, utilizado no dia-a-dia apenas para avaliação funcional ou avaliação do treinamento. Como demonstrado por Hiyane et al. (2008), intensidades de exercício pouco acima do LL já são suficientes para promover maiores benefícios para o controle glicêmico de indivíduos com DM₂. Sugere-se, pois, que maiores intensidades de exercício sejam sim aplicadas para esta população, porém sempre dentro de uma progressão de treinamento e mediante ausência de complicações severas que levem a uma predominância dos riscos sobre os benefícios.

Enfim, o presente estudo demonstra a importância da prática de exercícios físicos para indivíduos não-diabéticos, como medida de prevenção de riscos cardiometabólicos e, principalmente, para indivíduos com DM₂, como parte do tratamento não-medicamentoso da doença. Além de promover respostas positivas de maneira aguda, o exercício físico, quando praticado continuamente, resulta em benefícios crônicos como redução do peso, redução dos riscos cardiovasculares, melhora do controle metabólico, aumento da capacidade funcional e maior bem-estar, sendo, portanto, fundamental para uma melhor qualidade de vida.

8 CONCLUSÃO

Uma única sessão de exercício físico aeróbio foi eficaz para promover redução na glicemia em indivíduos com DM₂ que não estavam em uso de hipoglicemiantes orais e em indivíduos não-diabéticos. A insulinemia não apresentou alterações significativas durante ou após o exercício em nenhum dos grupos.

O exercício físico promoveu alterações na razão de trocas respiratórias e, de modo geral, houve aumento da oxidação de carboidratos durante o exercício e da oxidação de gorduras durante a recuperação.

A ingestão de carboidratos alterou as respostas glicêmicas para ambos os grupos nas 3 sessões experimentais. Seu efeito sobre a razão de trocas respiratórias e a utilização de substratos ocorreu apenas para o grupo ND.

Alterações na atividade da calicreína plasmática podem estar entre os mecanismos responsáveis pela regulação da glicemia em resposta ao exercício.

A intensidade do exercício mostrou efeitos distintos entre os grupos, sugerindo que indivíduos com DM₂ precisam realizar exercícios mais intensos a fim de obter maiores benefícios metabólicos.

O grupo DB apresentou menor capacidade funcional, o que mostrou estar correlacionado à hiperglicemia e à obesidade associadas ao DM₂.

A determinação do limiar glicêmico foi possível apenas em 40% dos participantes do estudo. Porém, os presentes resultados apontam para a importância da prescrição de exercícios com base em intensidades relativas ao limiar de lactato para indivíduos saudáveis e para indivíduos com DM₂.

Dados os benefícios promovidos pelo exercício de maior intensidade para o grupo DB, sugere-se que exercícios em intensidades acima do limiar sejam introduzidos ao programa de treinamento para indivíduos com DM₂. Ressalta-se, todavia, que esta prática deve ser feita com cautela, respeitando-se a progressão do treinamento e o quadro clínico de cada indivíduo, a fim de minimizar os riscos e potencializar os benefícios do exercício físico para esta população.

Sugerem-se mais estudos analisando diferentes intensidades relativas ao limiar de lactato e outros mecanismos biomoleculares envolvidos na captação de glicose mediada pela contração muscular.

9 REFERÊNCIAS

AMANN, M.; SUBUDHI, A.; FOSTER, C. Influence of testing protocol on ventilatory thresholds and cycling performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 4, p. 613-622, 2004.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes mellitus and exercise. **Diabetes Care**, v.25, p.S64-S68, 2002. Supl 1.

_____. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v.28, p. S37-42, jan. 2005. Sup 1.

_____. Position Statement: standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, 2007. Supl 1.

_____. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 31, p. S12-S54, 2008.

ANAI, M. et al. Altered expression levels and impaired steps in the pathway to phosphatidylinositol 3-kinase via insulin receptor substrates 1 and 2 in Zucker fatty rats. **Diabetes**, v. 47, n. 1, p. 13-23, 1998.

ARAFAT, M. A. et al. Glucagon inhibits ghrelin secretion in humans. **Eur J Endocrinol**, v. 153, p. 397-402, 2005.

ARAÚJO-VILAR, D. et al. Influence of moderate physical exercise on insulin-mediated and non-insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. **Metabolism**, v. 46, n. 2, p. 203-209, 1997.

BASSETT, D. R.; HOWLEY, E. T. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 32, n. 1, p. 70-84, 2000.

BERRY, M. J. et al. Dissociation of the ventilatory and lactate thresholds following caffeine ingestion. **Med Sci Sports Exerc**, v.23, n.4, p. 463-9, 1991.

BISCIOTTI, G. N. et al. A simple test for the determination of anaerobic threshold. **Sci Sports**, v. 18, p. 46-47, 2003.

BLAIS JR, C. et al. Increase in blood bradykinin concentration after eccentric weight-training exercise in men. **J Appl Physiol**, v. 87, n. 3, p. 1197-1201, 1999.

BORG, G. A. V. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**, v. 14, p. 377-381, 1982.

BORGHOUTS, L. B.; KEIZER, H. A. Exercise and insulin sensitivity: a review. **Int J Sports Med**, v. 20, p. 1-12, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Abordagem nutricional em diabetes mellitus**. Brasília, 1999.

BRAUN, B. et al. Effects of insulin resistance on substrate utilization during exercise in overweight women. **J Appl Physiol**, v. 97, p. 991-997, 2004.

BRECKENRIDGE, S. M. et al. Glucagon, in concert with insulin, supports the postabsorptive plasma glucose concentration in humans. **Diabetes**, v. 56, n. 10, p. 2442-2448, 2007.

BROZINICK, J. T. et al. Contraction-activated glucose uptake is normal in insulin-resistant muscle of the obese Zucker rat. **J Appl Physiol**, v. 73, p. 382-387, 1992.

BRUCE, C. R.; HAWLEY, J. A. Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 7, p. 1196-1201, 2004.

CAMPBELL, D. J. Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from measurement of kinin peptides. **Braz J Med Biol Res**, v. 33, n. 6, p. 665-677, 2000.

CAPUTO, F.; GRECO, C. C.; DENADAI, B. S. Efeitos do estado do treinamento aeróbio na relação %VO₂max versus % FCmax durante o ciclismo. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, n. 1, p. 20-23, 2005.

CARNETHON, M. R. Influence of Autonomic Nervous System Dysfunction on the Development of Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, p. 3035-3041, 2003.

CARRETERO, O. A. Vascular remodeling and the kallikrein-kinin system. **J Clin Investigation**, v. 115, n. 3, p. 588-591, 2005.

CARVALHO, M. H.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e Resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

CARVALHO-FILHO, M. A. et al. Cross-talk das vias de sinalização de insulina e angiotensina II: implicações com a associação entre diabetes mellitus e hipertensão arterial e doença cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 2, p. 195-203, 2007;

CASTANEDA F.; LAYNE, J. E. Skeletal muscle sodium glucose co-transporters in older adults with type 2 diabetes undergoing resistance training. **Int J Med Sci**, v. 3, n. 3, p. 84-91, 2006.

CHARI, M. et al. Activation of central lactate metabolism lowers glucose production in uncontrolled diabetes and diet-induced insulin resistance. **Diabetes**, 2008 (publish ahead of print).

COLBERG, S. R. et al. Utilization of glycogen but not plasma glucose is reduced in individuals with NIDDM during mild-intensity exercise. **Physiol**, v. 84, n. 4, p. 2027-2033, 1996.

CHOBANIAN, A. V. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, evaluation and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, v. 42, p. 1206-1252, 2003.

CHRIST-ROBERTS, C. Y. et al. Increased insulin receptor signaling and glycogen synthase activity contribute to the synergistic effect of exercise on insulin action. **J Appl Physiol**, v. 95, p. 2519-2529, 2003.

CHRISTOPHER J. et al. Regulation of B2-kinin receptors by glucose in vascular smooth muscle cells. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 280, p. 1537-1546, 2001.

CHRISTOPHER J.; VELARDE, V.; JAFFA, A. A. Induction of B1-kinin receptors in vascular smooth muscle cells: celular mechanisms of MAP kinase activation. **Hypertension**, v. 38, p. 602-605, 2001. Part 2.

CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES. **Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2**. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2002.

CUNHA, M. R. et al. The effects of metformin and glibenclamide on glucose metabolism, counter-regulatory hormones and cardiovascular responses in women with Type 2 diabetes during exercise of moderate intensity. **Diabet Med**, v. 24, p. 592-599, 2007.

DE ANGELIS, K. et al. Cardiovascular control in experimental diabetes. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n. 9, p. 1091-1100, 2002.

DE ANGELIS, K. et al. Disfunção autonômica cardiovascular no diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 2, p. 185-194, 2007.

DE FILLIPIS, E. et al. Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. **J Endocrinol Metab**, v. 91, n. 12, p. 4903-4910, 2006.

DeFRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Med Clin N Am**, v. 88, p. 787-835, 2004.

DEMLING, R. H. The role of anabolic hormones for wound healing in catabolic states. **J Burns Wounds**, v. 4, p. 46-62, 2005.

DIAO, J. et al. Glucose-regulated glucagon secretion requires insulin receptor expression in pancreatic α -cells. **J Biol Chem**, v. 280, n. 39, p. 33487-33496, 2005.

DICKHUTH, H. H. et al. Ventilatory, lactate-derived and catecholamine thresholds during incremental treadmill running: relationship and reproducibility. **Int J Sports Med**, v. 20, p.122-27, 1999.

DUNCAN, G. E. et al. Applicability of VO₂max criteria: discontinuous versus continuous protocols. **Med Sci Sports**, v. 29, p. 273-8, 1997.

DUMKE, C. L. Role of kallikrein-kininogen system in insulin-stimulated glucose transport after muscle contractions. **J Appl Physiol**, v. 92, p. 657-664, 2002.

DUNSTAN, D. W. et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, n. 10, p. 1729-1736, 2002.

DUNSTAN, D. W. et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 3-9, 2005.

EDWARDS, A. M.; CLARK, N.; MACFADYEN, A. M. Lactate and ventilatory thresholds reflect the training status of professional soccer players where maximum aerobic power is unchanged. **J Sports Sci Med**, v. 2, p. 23-29, 2003.

ERIKSEN, L. et al. Comparison of the effect of multiple short-duration with single long-duration exercise sessions on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 50, p. 2245-2253, 2007.

FARREL, P. A. Diabetes, exercício físico e esportes de competição. **Sports Science Exchange GSSI**, v. 39, 2004.

FISHER, J. S. et al. Activation of AMP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 282, p. E18-E23, 2002.

FOSTER, C. et al. Predicting functional capacity during treadmill testing independent of exercise protocol. **Med Sci Sports Exerc**, v. 28, n. 6, p. 752-756, 1996.

FOSTER-POWELL, K; HOLT, S. H.; BRAND-MILLER, C. International table of glycemic index and glycemic load values. **Am J Clin Nutr**, v. 76, p. 5-56, 2002.

GASTER, M. et al. GLUT4 is reduced in slow muscle fibers of type 2 diabetic patients: is insulin resistance in type 2 diabetes a slow, type 1, fiber disease? **Diabetes**, v. 50, p. 1324-1329, 2001.

GAUDET-SAVARD, T. et al. Safety and magnitude of changes in blood glucose levels following exercise performed in the fasted and the postprandial state in men with type 2 diabetes. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, p. 831-836, 2007.

GENTER, P. et al. Counterregulatory hormones oscillate during steady-state hypoglycemia. **Am J Physiol**, v. 275, p. E821-E829, 1998.

GIBAS, M. et al. Bradykinin-induced alterations of insulin-receptor interaction in a rat adipose tissue under normo- and hypothermic conditions. **Med Sci Monit**, v. 10, n. 4, p. BR109-BR114, 2004.

GLANER, M. F. Importância da aptidão física relacionada à saúde. **Rev Bras Cin Des Humn**, v. 5, n. 2, p. 75-85, 2003.

GREIWE, J. S.; HOLLOSZY, J. O.; SEMENKOVICH, C. F. Exercise induces lipoprotein lipase and GLUT-4 protein in muscle independent of adrenergic-receptor signaling. **J Appl Physiol**, v. 89, p. 176-181, 2000.

GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA – A1c. **Posicionamento Oficial** – A importância da hemoglobina glicada (a1c) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com Diabetes Mellitus: Aspectos clínicos e laboratoriais, 2004.

GUMBINER, B; BATTIWALLA, M. Obesity and type 2 diabetes mellitus: a treatment challenge. **Endocrinologist**, v. 12, p. 23-28, 2002.

HAMILTON, S. J. et al. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. **Diab Vasc Dis Res**, v. 4, n. 2, p. 89-102, 2007.

HARDING, A. et al. Fat consumption and HbA1c Levels. **Diabetes Care**, v. 24, p. 1911-1916, 2001.

HARTGE, M. et al. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. **Diab Vasc Dis Res**, v. 4, n. 2, p. 84-88, 2007.

HAWLEY, J. A.; HOUMARD, J. A. Introduction: preventing insulin resistance through exercise: a cellular approach. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 7, p. 1187–1190, 2004.

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

HIYANE, W. C. et al. Blood glucose responses of type-2 diabetics during and after exercise performed at intensities above and below anaerobic threshold. **Rev Bras Cineantrop Des Hum**, v.10, p. 8-11, 2008.

ISAMI, S. et al. Bradykinin enhances GLUT4 translocation through the increase of insulin receptor tyrosine kinase in primary adipocytes: evidence that bradykinin stimulates the insulin signaling pathway. **Diabetologia**, v. 39, p. 412-420, 1996.

ISHII, T. et al. Resistance training and insulin sensitivity in NIDDM. **Diabetes Care**, v. 21, n. 8, p. 1353-1355, 1998.

IZAWA, K. et al. Impaired chronotropic response to exercise in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus. **Jpn Heart**, v. 44, p. 187-199, 2003.

IVY, J. L. Muscle insulin resistance amended with exercise training: role of GLUT4 expression. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 7, p. 1207-1211, 2004.

JAFFA, A. A. et al. A risk marker for hypertension and nephropathy in type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 52, p. 1215-1221, 2003.

JENG, C. et al. Effects of arm exercise on serum glucose response in type 2 DM patients. **J Nurs Res**, v. 10, n. 3, 2002.

JESSEN, N.; GOODYEAR, L. J. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v. 99, p. 330-337, 2005.

JONES, N. L. et al. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. **Am Rev Respir Dis**, v. 131, n. 5, p. 700-708, 1985.

KASAHARA, Y. et al. Influence of autonomic nervous dysfunction characterizing effect of diabetes mellitus on heart rate response and exercise capacity in patients undergoing cardiac rehabilitation for acute myocardial infarction. **Clin J**, v. 70, p. 1017-1025, 2006.

KAWAJI, K. et al. Usefulness of anaerobic threshold in estimating intensity of exercise for diabetics. **Diab Res Clin Pract**, v. 15, n. 6, p. 303-309, 1989.

KENNEDY, J. W. et al. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 48, 1999.

KHAW, K. et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). **BMJ**, v. 322, p. 1-6, 2001.

KHOSHDEL A. R.; CARNEY, S. L.; WHITE, S. Disturbed haemodynamic cardiac exercise stress test response in non-smoking, normolipidemic, normotensive, diabetic subjects. **Diab Res Clin Pract**, v. 75, n. 2, p. 193-199, 2007.

KINGWELL, B. A. Type 2 diabetic individuals have impaired leg blood flow responses to exercise: role of endothelium-dependent vasodilation. **Diabetes Care**, v. 26, p. 899-904, 2003.

KISHI, K. et al. Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin-independent pathway. **Diabetes**, v. 47, p. 550-558, 1998.

KREISMAN, S. H. et al. Glucoregulatory responses to intense exercise performed in the postprandial state. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 278, p. E786-E793, 2003.

KROOK, A.; WAALBERG-HENRIKSON, H.; ZIERATH, J. R. Sending the signal: molecular mechanisms regulating glucose uptake. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 7, p. 1212-1217, 2004.

KUNITOMI, M. et al. Re-evaluation of exercise prescription for Japanese type 2 diabetic patients by ventilatory threshold. **Diab Res Clin Pract**, v. 50, p. 109-115, 2000.

LALANDE, S. et al. Reduced leg blood flow during submaximal exercise in type 2 diabetes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 4, p. 612-617, 2008.

LARSEN, J. J. S. et al. The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type II diabetic patients. **Diabetologia**, n. 42, p. 1282-1292, 1999.

LEAN, M. E.; HAN, T. S.; MORRISON, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **BMJ**, v. 311, p. 158-161, 1995.

LIMA, C. J. L. et al. Hypotensive effects of exercise performed around anaerobic threshold in type 2 diabetic patients. **Diab Res Clin Pract**, 2008 (article in press).

LONG III, W. et al. Does prior acute exercise affect postexercise substrate oxidation in response to a high carbohydrate meal? **Nutr Metabol**, v. 5, p. 2-10, 2008.

LTEIF, A. et al. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans. **Diabetes**, v. 56, p.728-734, 2007.

LUND, S. et al. Contraction stimulates translocation of glucose transporter in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. **Proc Natl Acad Sci**, v. 92, p 5817-5821, 1995.

MADEDDU, P. et al. Kallikrein-kinin system and blood pressure sensitivity to salt. **Hypertension**, v. 29, p. 471-477, 1997.

MAHAJAN, H. **Hemodynamic and metabolic changes in muscle in relation to insulin action**. 2005. Doctor's degree thesis. University of Tasmania, 2005.

MARTY, N. et al. Regulation of glucagon secretion by glucose transporter type 2 (glut2) and astrocyte-dependent glucose sensors. **J Clin Invest**, v. 115, n. 12, 2005.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

McLELLAN, T. M. Ventilatory and plasma lactate response with different exercise protocols: a comparison of methods. **Int J Sports Med**, v. 6, p. 30-35, 1985.

MELO, K. F. S. et al. Especial Conduitas Diabetes Mellitus. **Rev Bras Med – RBM**, v.60, n.7, p.505-515, 2003.

METZ, L. et al. Relationship between blood lactate concentration and substrate utilization during exercise in type 2 diabetic postmenopausal women. **Metabol Clin Experim**, v. 54, p. 1102-1107, 2005.

MEYER, T. et al. Na alternative approach for exercise prescription and efficacy testing in patients with chronic heart failure: a randomized controlled training study. **Am Heart J**, v. 149, p. 926e1-926e7, 2005.

MIYATA, T. et al. Bradykinin potentiates insulin-stimulated glucose uptake and enhances insulin signal through the bradykinin B2 receptor in dog skeletal muscle and rat L6 myoblasts. **Eur J Endocrinol**, v. 138, p. 344-352, 1998.

MONTANARI, D. et al. Kallikrein gene delivery improves serum glucose and lipid profiles and cardiac function in streptozotocin-induced diabetic rats. **Diabetes**, v. 54, p. 1573-1580, 2005.

MOREIRA, S. R. et al. Identificação do limiar anaeróbico em indivíduos com Diabetes tipo-2 sedentários e fisicamente ativos. **Rev Bras Fisioter**, v. 11, n. 4, p. 289-296, 2007.

MOLNAR, G. A. et al. Effect of ACE carbohydrate metabolism, on oxidative on end-organ damage in type-2 diabetes mellitus (ABSTRACT). **Orv Hetil**, v.18, n16, p. 855-9, 2004.

MORAES, M. R. et al. Increase in kinin on post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive volunteers. **Biol Chem**, v. 388, p. 533-540, 2007.

MOREAU, M. E. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. **J Pharmacol Sci**, v. 99, n. 1, p. 6-38, 2005.

MUÑOZ, A. et al. Regulation of glucagon secretion at low glucose concentrations: evidence for adenosine triphosphate-sensitive potassium channel involvement. **Endocrinology**, v. 146, n. 12, p. 5514-5521, 2005.

NATALI, A. et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 55, p. 1133-1140, 2006.

NATHAN, D. M.; TURGEON, H.; REGAN, S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. **Diabetologia**, v. 50, p. 2239-2244, 2007.

OKADA, Y. et al. Development of plasma kallikrein selective inhibitors. **Biopolymers**, v. 51, n. 1, p. 41-50, 1995.

PANAGIOTAKOS, B. et al. The relationship between dietary habits, blood glucose and insulin levels among people without cardiovascular disease and type 2 diabetes: the ATTICA study. **Review Diab Studies**, v. 2, n. 4, 2005.

PARDONO, E. **Efeitos de variações metodológicas na identificação do lactato mínimo e sua validade para estimar intensidades de exercício em estado estável**. 2005. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2005.

PATE, R. R. The evolving definition of physical fitness. **Quest**, v. 40, n. 3, p. 174-179, 1988.

PERCIACCANTE, A. et al. Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. **BMC Cardiol Dis**, v. 6, p. 19-28, 2006.

PESQUERO, J. B.; BADER, M. Molecular biology of the kallikrein-kinin system: from structure to function. **Braz J Med Biol Res**, v. 31, n. 9, p. 1197-1203, 1998.

POIRIER, P. et al., Prior meal enhances the plasma glucose lowering effect of exercise in type 2 diabetes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 8, 2001.

PONTES JR, F. L. et al. Kallikrein-kinin system activation in post-exercise hypotension in water running of hypertensive volunteers. **Int Immunopharmacol**, v. 8, p. 261-266, 2008.

POWERS, S.K.; HOWLEY, E.T. **Fisiologia do Exercício**. 3 ed. São Paulo: Manole, 2000.

PRAET, S. F. E.; van LOON, L. J. C. Optimizing the therapeutic benefits of exercise in type 2 diabetes. **J Appl Physiol**, v. 103; p. 1113-1120, 2007.

RAJU, B.; CRYER, P. E. Maintenance of the postabsorptive plasma glucose concentration: insulin or insulin plus glucagon? **J Physiol Endocrinol Metab**, v. 289, p. E181-E186, 2004.

RICHTER, E. A.; DERAIVE, W.; WOJTASZEWSKI, J. F. P. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts: review. **J Physiol**, v. 535, n. 2, p. 313-322, 2001.

ROHLFING, C. L. et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}. **Diabetes Care**, v. 25, p. 275-278, 2002.

RODEN, M. et al. The roles of insulin and glucagon in the regulation of hepatic glycogen synthesis and turnover in humans. **J Clin Invest**, v. 97, n. 3, p. 642-648, 1996.

SCHAAN, B. D. O papel da proteína quinase C no desenvolvimento das complicações vasculares do diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 6, p. 654-662, 2003.

SCHEFFEL, R. S. et al. Prevalência das complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. **Rev Assoc Med Bras**, v. 50, n. 3, p. 263-267, 2004.

SCHMAIER, A. H. The plasma kallikrein-kinin system counter balances the renin-angiotensin system. **J Clin Invest**, v.109, p.1007-1009, 2002

SHARMA, J. N. et al. Role of tissue kallikrein-kininogen-kinin pathways in the cardiovascular system. **Arch Med Res**, v. 37, n. 3, p. 299-306, 2006.

SIMÕES, H. G. et al. Determinação do limiar anaeróbio por meio de dosagens glicêmicas e lactacidêmicas em testes de pista para corredores. **Rev Paul Educ Fís**, v. 12, p. 17-30, 1998.

SIMÕES, H. G. et al. Blood glucose responses in humans mirror lactate responses for individual anaerobic threshold and for lactate minimum in track tests. **Eur J Appl Physiol**, v. 80, p. 34-40, 1999.

SIMÕES, H. G. Limiar glicêmico. In: DENADAI, B. S. et al. **Avaliação aeróbia: determinação indireta da resposta do lactato sanguíneo**. São Paulo: Motrix, p.67-88, 2000.

SIMÕES, H. G. et al. Blood glucose threshold and the metabolic responses to incremental exercise tests with and without prior lactic acidosis induction. **Eur J Appl Physiol**, v. 89, n. 6, p. 603-611, 2003.

SOLANO, M. P.; GOLDBERG, R. B. Lipid management in type 2 diabetes. **Clin Diab**, v. 24, n. 1, p. 27-32, 2006.

SRIWIJITKAMOL, A. et al. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 56, p. 836-848, 2007.

STEPHENS, J. W. et al. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 11, n. 6, p. 521-528, 2004.

STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, p. 405-412, 2000.

STRATTON, I. M. et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). **Diabetologia**, v. 49, p. 1761-1769, 2006.

SUH, S.; PAIK, II; JACOBS, K. A. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. **Mol Cells**, v. 23, n. 3, p. 272-279, 2007.

SZEWIECZEK, J. et al. Impact of the short-term, intense exercise on postprandial glycemia in type 2 diabetic patients treated with glicazide. **J Diab Complications**, v. 21, p. 101-107, 2007.

SZLACHCIC, J. et al. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. **Am J Cardiol**, v. 55, n. 8, p. 1037-1042, 1985.

TAGUCHI, T. et al. Involvement of bradykinin in acute exercise-induced increase of glucose uptake and GLUT-4 translocation in skeletal muscle: studies in normal and diabetic humans and rats. **Metabolism**, v. 49, n. 7, p. 920-930, 2000.

TIMMIS, A. D.; CHAITMAN, B. R.; CRAGER, M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA_{1C} in patients with chronic angina and diabetes. **Eur Heart J**, v. 27, p. 42-48, 2006.

TOWLER, M. C.; HARDIE, D. G. AMP-Activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. **Circ Res**, v. 100, p. 328-341, 2007.

TSCHÖPE, C. et al. Prevention of cardiac fibrosis and left ventricular dysfunction in diabetic cardiomyopathy in rats by transgenic expression of the human tissue kallikrein gene. **FASEB J**, v. 18, p. 828-835, 2004.

VELARDE, V. Participación del sistema caliceína-cininas en la diabetes mellitus. **Clin Cienc**, v. 1, n. 4, p. 15-19, 2002.

VENABLES, M. C. et al. Effect of acute exercise on glucose tolerance following post-exercise feeding. **Eur J Appl Physiol**, v. 100, p. 711-717, 2007.

VILLA-CABALLERO, L. et al. Hemodynamic and oxidative stress profile after exercise in type 2 diabetes. **Diab Res Clin Pract**, v. 75, n. 3, p. 285-291, 2007.

WANG, D; CHAO, L; CHAO, J. Hypotension in transgenic mice overexpressing human BK B2 receptor. **Hypertension**, v. 29, n. 1, p. 488-493, 1997.

WASSERMAN, K. et al. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. **J Appl Physiol**, v. 35, p. 236-243, 1973.

WASSERMAN, K.; KOIKE, A. Is the anaerobic threshold study anaerobic? **Chest**, v.101, p. 2115-2185, 1992.

WASSERMAN, K.; McILROY, M. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. **Am J of Cardiol**, v.14, p. 844-852, 1964.

WHITE, J. R. et al. Diabetes consortium medical advisory board. Clarifying the role of insulin in type 2 diabetes management. **Clinical Diabetes**, v. 21, n. 1, p. 14-21, 2003.

WICKLMAYER, M. et al. Bradykinin is not liberated by working skeletal muscle in diabetes type II. **Horm Metab Res**, v. 21, p. 222-223, 1989.

WINDER, W. W. Control of hepatic glucose production during exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 17, p. 2-5, 1985.

WOJTASZEWSKI, J. F. P. et al. Richter Insulin Signaling and Insulin Sensitivity After Exercise in Human Skeletal Muscle. **Diabetes**, v. 49, p. 325-331, 2000.

WOJTASZEWSKI, J. F. P. et al. Insulin signaling: effects of prior exercise. **Acta Physiol Scand**, v. 178, p. 321-328, 2003.

WOLFE, R. R. et al. Role of changes in insulin and glucagon in glucose homeostasis in exercise. **Am Soc Clin Investigation**, v. 77, p. 900-907, 1986.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares e Exercício Físico. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 6, p. e264-e270, 2006.

ZHU, W. et al. Acute effects of hyperglycaemia with and without exercise on endothelial function in healthy young men. **Eur J Physiol**, v. 99, p. 585-591, 2007.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

1. NOME DO PARTICIPANTE:.....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE A GLICEMIA, INSULINEMIA E ATIVIDADE DA CALICREÍNA PLASMÁTICA EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE DIABETES TIPO 2 E EM NÃO DIABÉTICOS

PESQUISADORES: Prof. Dr. Herbert Gustavo Simões/ Laila Cândida de Jesus Lima

CARGO/FUNÇÃO: Orientador de Mestrado da Universidade Católica de Brasília / Mestranda em Educação Física

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

- Justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos;
- Justificativa e Objetivos da Pesquisa:** O Sr(a) está sendo convidado para participar de uma pesquisa que visa estabelecer a efetividade de novas formas de exercício como coadjuvante no controle de Diabetes. Estaremos pesquisando o comportamento agudo da pressão arterial, glicemia, insulina, calicreínas plasmáticas e bradicinina após uma única sessão de exercício contínuo e ingestão de carboidratos em portadores dessa doença (diabetes mellitus tipo 2).
- Procedimentos:** Serão 4 visitas, sendo a primeira visita a ser realizada na sua residência e as demais (3) ao laboratório: 1. Visita residencial; 2. Teste Incremental Máximo tomando água com açúcar; 3. Exercício de 20 minutos tomando água com açúcar após exercício; 4. Dia em que ficará sentado no laboratório tomando água com açúcar.

3.1 Visita residencial:

No dia em que faremos a visita em sua casa apresentaremos ao senhor todos os procedimentos que iremos realizar detalhadamente e lhe apresentaremos o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual o senhor deverá assinar caso concorde com todos os procedimentos. Em seguida iniciaremos o preenchimento de uma Anamnese, que é composto por várias perguntas sobre sua condição de saúde. Após esse procedimento faremos uma avaliação física, que envolve a mensuração de circunferências do seu corpo e a medida de suas dobras cutâneas, que é feita em locais específicos do seu corpo e será necessário que o senhor esteja de bermuda/shorts/sunga e sem camisa, pois o avaliador precisará pinçar com os dedos polegar e indicador alguns locais de seu corpo (parece um belisco, mas sem causar dor), com a finalidade de verificarmos quanto o senhor tem de gordura no corpo. Após essa avaliação será feita a mensuração de sua glicemia, utilizando o monitor de glicemia (Advantage), por meio de um pequeno furo em seu dedo, como é feito em postos de saúde e seguidamente faremos uma coleta de sangue venoso no seu antebraço, coletando 15ml de sangue para dosagens de insulina, calcitriol e bradicinina. Todos os procedimentos da coleta de sangue serão realizados seguindo todas as normas de assepsia descritas mais abaixo nesse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para essa visita será necessário que o senhor interrompa o uso de medicamentos 48h antes e faça um jejum de 12h antes de nossa visita.

3.2 Teste Incremental Máximo:

Você realizará um teste de esforço (exercício) em uma bicicleta ergométrica. A intensidade do exercício começará em um nível baixo e avançará a cada 3 minutos, tornando o exercício cada vez mais difícil e o senhor poderá parar o exercício quando chegar em seu esforço máximo. Podemos interromper o teste a qualquer momento, em decorrência de sinais de cansaço ou alterações em sua frequência cardíaca, eletrocardiograma (ECG), ou pressão arterial sanguínea. É importante que você saiba que pode parar quando quiser, por cansaço ou qualquer outro desconforto. O senhor também ficará com uma máscara para que o senhor respire dentro dela para que nós possamos verificar a quantidade de oxigênio que o senhor está utilizando. Após o teste o senhor ficará duas horas na posição sentada para que possamos realizar coletas de sangue do lóbulo da orelha, coletas de sangue venosas, aferições de pressão arterial e frequência cardíaca, recebendo solução de dextrose aos 45min de recuperação pós-exercício. Para esse teste é importante que o senhor interrompa seus medicamentos 48h antes do dia do teste e no dia do teste deve vir alimentado com os alimentos deixados pelo pesquisador (bolo Pullman, Biscoito Marilan Integral e Suco Mais Light).

3.3 Sessão de Exercício retangular:

O senhor ficará sentado por 20 minutos para aferir a pressão arterial, verificar a frequência cardíaca e por último será feita uma coleta de sangue do lóbulo da sua orelha (duas gotinhas) e uma coleta de sangue venoso de seu antebraço; em um cicloergômetro (bicicleta ergométrica) será realizado o exercício, (intensidade de 90% do Limiar de Lactato, durante 20 minutos); após a sessão de exercício o senhor receberá uma solução de água com açúcar (0,5g de dextrose/kg de seu peso corpóreo diluído em água), ficará sentado e, durante 2 horas, sua pressão arterial e frequência cardíaca serão aferidas, coletas de sangue arterializado (25 microlitros) do lóbulo da orelha serão coletados para análise de glicemia e lactato, bem como coletas de sangue venoso, e durante o exercício o senhor usará a mesma máscara do teste anterior. Após as 2h de recuperação o senhor realizará 10 minutos de exercício no cicloergômetro em intensidade relativa ao limiar de lactato. Para esse teste é importante que o senhor interrompa seus medicamentos 48h antes do dia do teste e no dia do teste deve vir alimentado com os alimentos deixados pelo pesquisador (bolo Pullman, Biscoito Marilan Integral e Suco Mais Light).

Coletas de Sangue:

Serão coletados 25 microlitros de sangue capilarizado do lóbulo de sua orelha (duas gotas de sangue em média). Para isto todos os procedimentos de higiene serão utilizados. Haverá constante utilização de luvas descartáveis, algodão e álcool. O sangue será acondicionado em capilares de vidro descartáveis e posteriormente despejados em tubos eppendorfs, contendo fluoreto de sódio 1% para análise dos níveis glicêmicos (açúcar no sangue) e lactacidêmicos (lactato) antes, durante e após as sessões experimentais (exercício realizado na bicicleta ergométrica), bem como no teste incremental máximo, tendo as coletas realizadas no repouso e a cada 3 minutos de exercício.

Sangue Venoso:

Serão coletados 6,5 ml de sangue venoso de seu braço da mesma forma como é realizado no laboratório quando o senhor é encaminhado pelo médico para fazer exame de sangue. Será inserida uma agulha bem fininha em sua veia no braço e 6.5ml de sangue serão colocados em tubos para analisarmos a quantidade de insulina, de caliceínas plasmáticas e bradicinina. Essas coletas vão acontecer antes do exercício e após o exercício em 6 momentos (repouso, 15min, 45min, 60min, 90min e 135min). O senhor ficará com um escalpe no braço e assim não precisaremos fazer furos com agulha em cada coleta para que o senhor não tenha dor durante a sessão. Essas coletas serão realizadas por um enfermeiro (a), devidamente treinado para isso.

4. Desconfortos e Riscos:

Teste Incremental com carboidrato: Existe a possibilidade de ocorrerem certas alterações durante o teste. Elas incluem pressão sanguínea anormal, desmaio, ritmo cardíaco irregular, rápido ou lento e, em raras circunstâncias, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, ou morte. Todo esforço será feito para diminuir esses riscos pela avaliação das informações preliminares relacionadas com sua saúde e aptidão e por observações durante o teste. Equipamento de emergência e pessoal treinado estão disponíveis para lidar com situações fora do normal que possam ocorrer. Em todas as visitas ao laboratório um médico cardiologista estará presente para acompanhar todos os procedimentos.

Sessão de exercício retangular 90%LL com carboidrato: existem riscos de ocorrer hipoglicemia (baixo açúcar no sangue) durante o exercício, podendo ocasionar mal-estar e/ou desmaios, assim como queda brusca da pressão arterial, ocasionando os mesmos sintomas como mal-estar e/ou desmaios. Esse teste só será feito após a realização do Teste Incremental, com liberação do cardiologista, uma vez que não haja nenhuma alteração neste teste.

Sessão Controle com carboidrato: não há riscos, pois esta sessão é composta por ficar três horas sentado em repouso, sendo realizadas coletas de sangue e monitoramento da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Na ocorrência de qualquer mal-estar momentâneo, o senhor terá atendimento imediato, realizado por nosso cardiologista no interior do laboratório, e se necessário for, encaminharemos imediatamente o senhor para um hospital da cidade de Taguatinga.

5. Benefícios que poderão ser obtidos:

Para você: conhecerá sua aptidão física, tendo uma avaliação cardiológica válida por um ano, além de ajudar no diagnóstico de sua doença ou avaliar que tipos de exercícios físicos pode realizar com pouco risco; receberá os dados de sua avaliação física; verificará sua glicemia, pressão arterial e frequência cardíaca antes e após o exercício.

Para os pesquisadores: Conhecimento de novas formas exercício para o auxílio no controle do Diabetes Mellitus Tipo II.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
 2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo.
 3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO.

Laila Cândida de Jesus Lima – QSD 51, casa 32 – Taguatinga Sul – Fone: (61) 8451.0610 ou 3034.8485 – lalajesus@gmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa – SMHN – Q 03, conjunto A, bloco 1 – Brasília/DF – Fone: (61)33254955

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Este termo de consentimento foi elaborado em duas vias, sendo uma destinada aos participantes e outra aos pesquisadores

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa, estando de acordo com a utilização dos dados coletados para fins acadêmicos sem a identificação de meus dados pessoais.

Brasília, de de 200__.

Participante da pesquisa ou responsável legal

Nome por extenso: _____

Pesquisador
(Laila Cândida de Jesus Lima)

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE HISTÓRICO DE SAÚDE - ANAMNESE

Nome: _____ Data: _____

Data de Nascimento _____ Idade: _____ anos

Telefone: _____ Glicemia Advantage _____ mg/dL

Há quanto tempo possui Diabetes tipo 2 ? _____

Qual foi o valor mais alto de glicemia já observado ? _____ Quando ? _____

Hemoglobina Glicada: _____ Glicemia Jejum _____ Data: _____

Medicamentos que faz uso

Nome	Dosagem	Horários
1 _____	_____	_____
2 _____	_____	_____
3 _____	_____	_____
4 _____	_____	_____
5 _____	_____	_____
6 _____	_____	_____
7 _____	_____	_____
8 _____	_____	_____

Fatores de Risco Pessoais		Há quanto tempo?	Fatores de Risco Familiares			
			Pai	Mãe	Irmãos	Tios
OBES	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HAS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
DM	_____	_____	_____	_____	_____	_____
DLP	_____	_____	_____	_____	_____	_____
IAM	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Sintomatologia:

	SIM	NÃO	Situação
Falta de ar em pequenos esforços			
Dor no peito			
Tontura			
Desmaio			

Tipo de Exercício	Vezes na semana	Tempo da sessão	Tempo de Prática

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)