



UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS- GRADUAÇÃO EM
EDUCAÇÃO FÍSICA



VALTER AZEVEDO PEREIRA

**INFLUÊNCIA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NOS EFEITOS DE UM
PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO SOBRE O PERFIL GLICÊMICO,
ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA DE DIABÉTICOS
TIPO 2: UM ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO**

VALTER AZEVEDO PEREIRA

**INFLUÊNCIA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NOS EFEITOS DE UM
PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO SOBRE O PERFIL GLICÊMICO,
ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA DE DIABÉTICOS
TIPO 2: UM ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO**

TESE DE DOUTORADO

Tese de doutorado apresentada ao
Programa Associado de Pós
Graduação em Educação Física
UPE/UFPB como requisito para
obtenção do título de doutor.

Área de concentração: Saúde, Desempenho e Movimento Humano

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Sérgio Silva

João Pessoa - 2018

Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

P436i Pereira, Valter Azevedo.
 Influência da composição corporal nos efeitos de um programa de
treinamento físico sobre o perfil glicêmico, estresse oxidativo e
inflamação sistêmica de diabéticos tipo 2: um ensaio clínico randomizado
/ Valter Azevedo Pereira. - João Pessoa, 2017.
 92 f. : il.

Orientador: Alexandre Sérgio Silva.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS

1. Educação Física. 2. Estresse oxidativo. 3. Perfil glicêmico.
4. Inflamação sistêmica - Diabéticos. I. Título.

UFPB/BC

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA UPE-UFPB
CURSO DE MESTRADO E DOUTORADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

A Tese: Influência da Composição Corporal nos Efeitos de um Programa de Treinamento Físico sobre o Perfil Glicêmico, Estresse Oxidativo e Inflamação Sistêmica de Diabéticos Tipo 2: um Ensaio Clínico Randomizado.

Elaborada por Valter Azevedo Pereira

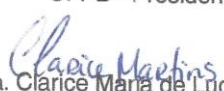
Foi julgada pelos membros da Comissão Examinadora e aprovada para obtenção do título de DOUTOR EM EDUCAÇÃO FÍSICA na Área de Concentração: Saúde, Desempenho e Movimento Humano.

Data: 14 de dezembro de 2017

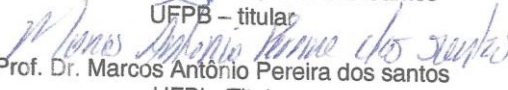

Prof. Dr. Filipe Ferreira da Costa
Vice - Coordenador - UFPB

BANCA EXAMINADORA:


Prof. Dr. Alexandre Sérgio Silva
UFPB - Presidente


Profa. Dra. Clarice Maria de Lucena Martins
UFPB - titular


Prof. Dr. Heleodório Honorato dos Santos
UFPB - titular


Prof. Dr. Marcos Antônio Pereira dos Santos
UFPI - Titular


Prof. Dr. João Modesto Filho
HULW/ UFPB - titular

DEDICATÓRIA

**Aos meus filhos Leandro e Hector,
razão da minha vida. E aos meus
netos aqui representados por Luiz
Felipe e Isabela.**

**Aos meus pais Pedro e Maria da
Paz (in memoriam)**

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me ajudado a alcançar mais uma grande vitória.

Minha gratidão e carinho aos amigos e amigas do laboratório (LETFADS) aqui representados por Luciana e Glebia, pelo carinho com que me receberam e pela ajuda constante em todos os momentos desta caminhada.

Gostaria de fazer um agradecimento especial a Douglas companheiro durante toda jornada pela grande ajuda em todos os momentos da pesquisa. Quero incluir aqui também Alyce e Eder pela dedicação principalmente na coleta com os voluntários.

Aos alunos bolsistas e voluntários PROBEX do Hospital Universitário Lauro Wanderley que tanto contribuíram no encaminhamento de voluntários para pesquisa.

A Milena pela boa vontade e dedicação na coleta de sangue com os voluntários mesmo antes de ser transferida para o laboratório e Francisco Júnior por nos ajudar na realização nas técnicas e análises.

Ao Dr. Antônio Eduardo Monteiro de Almeida por ter colocado sua clínica à nossa disposição para realização dos testes ergoespirométricos.

As funcionárias da Cardiológica pela atenção com que nos atenderam.

Ao Dr. João Modesto Filho pela contribuição em colocar a sua clínica a nossa disposição para fazer os exames de composição corporal.

A todas as funcionárias da Diagnóstica representadas na pessoa de Cleide pela atenção e presteza com que nos atenderam.

As nutricionistas Yohanna, Camila, Lydiane e ao nutricionista Matheus pela ajuda nos recordatórios

Aos voluntários que fizeram parte deste estudo, os meus mais sinceros agradecimentos.

Ao Prof. Dr. Alexandre Sérgio Silva, pela orientação, pelo estímulo e pelo apoio que me dedicou durante toda a elaboração deste trabalho.

Agradecimentos especiais a minha mulher Ilka Maria Lima pelo incentivo e apoio durante todo o percurso desta caminhada.

Aos meus familiares, pelo permanente estímulo e apoio.

Ao competente e dedicado funcionário da Coordenação da Pós-Graduação Ricardo da Silva Melo pelo apoio e atenção que nos dedica.

Ao Prof. Dr. Claudio Meireles pelo apoio durante o período que estive no departamento.

A chefe do departamento Profa. Dra. Sandra Barbosa e aos funcionários das coordenações e do departamento de Educação Física pelo apoio.

Aos Professores da Academia Prof. Olinto e Prof. João Leandro pela ajuda no recebimento dos voluntários.

Meu, MUITO OBRIGADO!

EPÍGRAFE

**Quero, um dia poder dizer às
pessoas que nada foi em vão.
Que o amor existe, que vale a
pena se doar às amizades e às
pessoas, que a vida é bela sim,
e que eu sempre dei o melhor
de mim..... E que vale a pena.**

Mário Quintana

RESUMO

O desfecho da diabetes não é somente a hiperglicêmica crônica, mas também elevado estresse oxidativo e inflamação sistêmica, que são quem efetivamente atuam para promover os danos aos órgãos alvo. Enquanto isso, a gordura corporal dificulta o controle glicêmico por produzir substâncias bio-ativas que inibem a captação periférica de glicose. Por outro lado, o treinamento promove além de controle glicêmico, redução do estresse oxidativo e inflamação nesses pacientes. No entanto, em nenhum dos estudos realizados foi avaliado se a gordura corporal foi um fator interveniente, nesse processo de redução. O objetivo do presente estudo foi determinar a influência da composição corporal nos efeitos promovidos por um programa de treinamento aeróbio sobre o perfil glicêmico, estresse oxidativo e inflamação sistêmica em diabéticos tipo 2. Participaram do estudo 22 diabéticos tipo 2, sendo 13 homens, com idade de $55,4 \pm 6$ anos e IMC de $29,1 \pm 5$, que foram randomicamente divididos em grupo exercício ($n=11$) e grupo controle ($n=11$). Os voluntários do grupo exercício participaram de um programa de treinamento aeróbio de 12 semanas, com frequência de três sessões semanais, volume progressivo (20 a 60 minutos), e intensidade entre 50 e 80% do VO_{2max} . Antes e após o programa, os voluntários participaram de um teste ergoespirométrico, avaliação da composição corporal pelo exame de absorimetria de feixe duplo de Raios-x (DXA), coleta sanguínea em jejum para análise dos níveis de glicemia, hemoglobina glicosilada ($Hb1ac$), insulina, malondialdeído (MDA), capacidade antioxidante total (CAT) e proteína C reativa (PCR). Além dessas medidas, avaliações do consumo alimentar foram realizadas antes, na metade e no final do programa. Outras coletas sanguíneas foram repetidas a cada duas semanas para avaliar o comportamento glicêmico durante o treinamento. Os dados foram analisados por ANOVA two way medidas repetidas, com post hoc de Bonferroni e testes de correlação linear de Pearson ou Spearman, conforme a distribuição dos dados. O programa de treinamento promoveu um aumento significativo de 12% da capacidade aeróbia dos voluntários ($p=0,01$), porém, a despeito dessa melhora, não houve modificações na composição corporal, na glicemia em jejum ($-25,4$ mg/dl, $p=0,78$), $Hb1ac$ ($-0,10\%$, $p=0,46$), insulina ($+0,38$ UI/ml, $p=0,20$), índice HOMA ($-0,67$, $p=0,26$), MDA ($-0,16$ μ mol/L, $p=0,65$), CAT ($-1,45\%$, $p=0,61$) e PCR ($-0,36$ mg/L, $p=0,39$). O grupo controle apresentou redução da glicemia de jejum ($29,3$ mg/dL, $p=0,78$), sem diferenças em relação ao grupo exercitado. Para as demais variáveis não houve qualquer alteração significativa. Teste de correlação considerando a composição corporal inicial ou a variação nestas mesmas variáveis com as alterações glicêmicas, no estresse oxidativo e na inflamação sistêmica revelaram relação entre massa corporal inicial e o delta de MDA ($r=0,62$ e $p=0,04$), bem como correlação entre o delta de massa corporal e IMC como o delta de HOMA-IR ($r=-0,87$ e $p=0,02$). Doze semanas de treinamento aeróbio melhora significativamente a capacidade aeróbia de diabéticos com sobrepeso e obesidade, mas não melhoram o perfil glicêmico desta população. A adiposidade corporal não se mostrou influenciadora nas respostas glicêmicas, do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica ao treinamento físico.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 2, exercício físico, saúde

Abstract

The outcomes of the diabetes is not only the hyperglycemia, but also the high levels of the oxidative stress and systemic inflammation promoting tissue damage. While this, body fat reduces glycemic control producing substances that inhibit periphery glucose absorption. On the other hand, training promotes glycemic control, decrease of oxidative stress and inflammation in these patients. However, any not studies evaluated if the body fat was an intervenient factor. The aim of this study was to determine, the influence of body fat on the effects promoted of a aerobic training program on glycemic profile, oxidative stress and systemic inflammation in type 2 diabetics patients. Twenty-two diabetics participated this study (13 men's), $55,4 \pm 6$ years old and BMI $29,1 \pm 5$. They were randomly divided in exercise group ($n=11$) and control group ($n=11$). Volunteers of the exercise group participated the 12 weeks of aerobic training, 3 times a week, progressive volume (20 to 60 minutes) and progressive intensity (50% to 85% VO_{2max}). Before and after the program, the volunteers participated to a cardiorespiratory test, body composition evaluation with dual energy X-ray absorptiometry (DXA), fasting blood collect to analyze the glucose levels, glycosylated hemoglobin (Hb1ac), insulin, HOMA index, malondialdeído (MDA), total antioxidante capacity (CAT) and C reactive protein (PCR). Moreover, food consumption evaluates were perform at baseline, middle and end the program. New blood collects were performed every two weeks to accompany the blood glucose behavior. Data were analyzed by ANOVA two way test, with Bonferroni post hoc and linear correlation tests (Pearson or Spearman), following the data distribution. The training program promoted a significant increase of 12% on cardiorespiratory capacity ($p=0,01$), but, despite this improve, there was not modifications on body composition, fasting glucose ($-25,4$ mg/dl, $p=0,78$), Hb1ac ($-0,10\%$, $p=0,46$), insulin ($+0,38$ UI/ml, $p=0,20$), HOMA index ($-0,67$, $p=0,26$), MDA ($-0,16$ μ mol/L, $p=0,65$), CAT ($-1,45\%$, $p=0,61$) e PCR ($-0,36$ mg/L, $p=0,39$). The control group showed reduction on fasting glucose ($29,3$ mg/dL, $p=0,78$), without difference to exercise group. For others variables did not had any significant alterations. Correlation tests using initial body composition and changes in the same variables with changes on glycemic profile, oxidative stress and systemic inflammation, showed relation between initial weight and change in MDA ($r=0,62$ e $p=0,04$), as well as among change in weigth and BMI and HOMA-IR ($r=-0,87$ e $p=0,02$). Twelve weeks of aerobic training improve the cardiorespiratory capacity of overweight/obesity type 2 diabetics, but do not improve the glycemic profile. Body adiposity not had influence on outcomes of the glycemic profile, oxidative stress and systemic inflammation after training.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, exercise, health

Resumen

El desenlace de la diabetes no es sólo la hiperglucémica crónica, sino también un elevado estrés oxidativo e inflamación sistémica, que son quienes efectivamente actúan para promover el daño a los órganos. Mientras tanto, la grasa corporal dificulta el control glucémico por producir sustancias bioactivas que inhiben la captación periférica de glucosa. Por otro lado, el entrenamiento promueve además de control glucémico, reducción del estrés oxidativo e inflamación en esos pacientes. Sin embargo, en ninguno de los estudios realizados se evaluó si la grasa corporal fue un factor interviniente en este proceso de reducción. el objetivo de este estudio fue determinar la influencia de la composición corporal en los efectos promovidos por un programa de entrenamiento aeróbico sobre el perfil glucémico, estrés oxidativo e inflamación sistémica en diabéticos tipo 2. Participaron del estudio 22 diabéticos tipo 2, siendo 13 hombres, con edad de 55.4 ± 6 años e IMC de 29.1 ± 5 , que fueron divididos aleatoriamente en grupo ejercicio ($n = 11$) y grupo control ($n = 11$). Los voluntarios del grupo de ejercicios participaron en un programa de entrenamiento aeróbico de 12 semanas, con frecuencia de tres sesiones semanales, volumen progresivo (20 a 60 minutos), e intensidad entre 50 y 80% del $VO_{2\text{máx}}$. En lo inicio e final, Los voluntarios participaron en una prueba ergoespirométrica, la evaluación de la composición corporal por el examen de absorptimetría de haz doble de Rayos X (DXA), la recolección sanguínea en ayunas para análisis de los niveles de glucemia, hemoglobina glicosilada (Hb1ac), insulina, malondialdehído (MDA), capacidad antioxidante total (CAT) y proteína C reactiva (PCR). Además de estas medidas, las evaluaciones del consumo alimentario se realizaron antes, a la mitad y al final del programa. Otras colectas sanguíneas se repitieron cada dos semanas para evaluar el comportamiento glucémico durante el entrenamiento. Resultados: el programa de entrenamiento promovió un aumento significativo del 12% de la capacidad aeróbica de los voluntarios ($p = 0,01$), sin embargo, a pesar de esta mejora, no hubo modificaciones en la composición corporal, en la glucemia en ayuno ($-25,4$ mg (0,78), Hb1ac ($-0,10\%$, $p = 0,46$), insulina ($+0,38$ UI / ml, $p = 0,20$), índice HOMA ($-0,67$, ($p = 0,61$), y la PCR ($-0,36$ mg / L, $p = 0,61$) y la PCR ($-0,36$ mg / L, $p = 0,61$), MDA ($-0,16$ μmol / L, $p = 0,65$) = 0,39). La prueba de correlación considerando la composición corporal inicial o la variación en estas mismas variables y confrontándolas con las alteraciones glucémicas, en el estrés oxidativo y en la inflamación sistémica revelaron ausencia de influencia de la adiposidad sobre los resultados. Estos hallazgos fueron confirmados en un análisis multivariado por regresión lineal. Doce semanas de entrenamiento aeróbico mejora significativamente la capacidad aeróbica de los diabéticos con sobrepeso y obesidad, pero no mejoran el perfil glucémico de esta población. La adiposidad corporal no se mostró influenciadora en las respuestas glucémicas, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica al entrenamiento físico.

Contraseñas: Diabetes mellitus tipo 2, ejercicio, salud.

Lista de Abreviaturas

Sigla	Significado
IL + (1, 2, 4, 6, 8, 10)	Interleucinas + código numérico representativo
TNF- α	Fator de necrose tumoral
HOMA	<i>Homeostasis model assessment</i>
CT	Colesterol total
TG	Triglicerídeos
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
DNA	Ácido desoxirribonucleico
PAI-1	Inibidor do ativador do plasmogênio
RPB4	Proteína de ligação ao retinol
H ₂ O ₂	Peróxido de oxigênio
NO	Oxido nítrico
ONOO	Peróxido de nitrogênio
AVE	Acidente vascular encefálico
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
GLUT-4	Transportador de glicose
IRS	Substrato receptor da insulina
PIK-3	Fosfoinositol fostato-3
RNA	Ácido ribonucleico
HbA _{1c}	Hemoglobina glicosilada
HIIT	Treinamento intervalado de alta intensidade
RM	Repetições máximas
FCM	Frequência cardíaca máxima
PSE	Percepção subjetiva de esforço
FCR	Frequência cardíaca de reserva
MDA	Malondialdeido
POVPC	Fosfolipídio (1-palmitoil-2- (5-oxovaleric)
PGPC	Fosfolipídio (1-palmitoil-2-estearoil-sn-glicero-3-fosforilcolina)
OPG	Osteoprotegerina

OPN	Osteopontina
ORAC	Capacidade de absorção de radicais de oxigênio
LPO	Hidroperóxidos de lípidos
TAS	Estresse antioxidante total
TOS	Estresse oxidante total
PCR	Proteína c reativa
t-PA	Ativador do plasminogênio tecidual
sICAM-1	Molécula de adesão intercelular solúvel-1
IFN- γ	Interferon
CAT	Capacidade antioxidante total
GSH	Glutathiona
GSSG	Glutathionadissulfeto
AA	Ácido ascórbico
PLA2	Fosfolipase a2
POX	Oxidação proteica
SOD	Superóxido dismutase
MCP-1	Monócitos proteína quimiotática 1
ET-1	Endotelina-1
FFA	Ácidos graxos livres
TBARS	Ácido tiobarbitúrico
DXA	Absorimetria de feixe duplo de raios-x
FEO2	Frações expiradas de oxigênio
FECO2	Frações expiradas de dióxido de carbono
DRIs	<i>Dietary reference intakes</i>
RDA	<i>Recommended dietary allowance</i>

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1 GERAL	16
2.2 ESPECÍFICOS	16
3. REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1. Caracterização da Diabetes Mellitus	17
3.2. Obesidade enquanto causa do diabetes	19
3.3. Diabetes, estresse oxidativo, inflamação sistêmica e danos aos órgãos alvo	21
3.4. Efeito do treinamento aeróbio sobre perfil glicêmico de diabéticos tipo 2	25
3.5. Efeito do treinamento no estresse oxidativo e inflamação mediada pela Diabetes Mellitus	35
4. MATERIAIS E METODOS	49
4.1. Caracterização do estudo e amostra	49
4.2. Aspectos Éticos	50
4.3. DESENHO DO ESTUDO	51
4.3.1. Nível de Atividade Física	51
4.3.2. Coleta Sanguínea	52
4.3.3. Análises do perfil glicêmico	52
4.3.4. Análise dos marcadores de estresse oxidativo	53
4.3.5. Análise da inflamação sistêmica	54
4.3.6. Avaliação da composição corporal	54
4.3.7. Consumo alimentar	55
4.3.8. Teste Ergoespiométrico	55
4.3.9. Protocolo de Treinamento	56
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
5. RESULTADOS	59
6. DISCUSSÃO	68
7. CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS	74

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados do Ministério da Saúde, do Brasil (2011), o índice de mortalidade por diabetes aumentou 38% na última década. Adicionalmente, dados da *International Diabetes Federation* apontam que no ano de 2015, cinco milhões de pessoas morreram por diabetes e suas complicações (IDF, 2015). O desfecho do diabetes não é resultante apenas da glicemia e sim da formação dos produtos de glicação avançada que desencadeiam o estresse oxidativo (PEPPA; URIBARRI; VLASSARA, 2003). As espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, o estresse oxidativo têm a produção aumentada na situação de hiperglicemia (SAISHO, 2014; ZEPHY; AHMAD, 2015). Além disso, é bem estabelecido que o indivíduo diabético apresenta alta inflamação sistêmica (LEMOS *et al.*, 2012). O aumento das concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias associa-se à resistência periférica à insulina e redução na secreção de insulina pelo pâncreas (AGRAWAL; KANT, 2014).

Como resultado, o processo inflamatório sistêmico e, principalmente uma hiperexpressão de espécies reativas são o que diretamente geram modificações nas propriedades químicas e funcionais das estruturas biológicas, como a destruição das membranas celulares e das artérias, conduzindo à disfunção endotelial, retinopatia, nefropatia, neuropatia e complicações cardiovasculares (BARBOSA; LIMA; SEARA, 2009).

Atuando como importante mediador tanto do processo do estresse oxidativo quanto da inflamação sistêmica, a obesidade é não somente um dos principais fatores causais do diabetes (YAZDI; CLEE; MEYRE, 2015) como também contribui de forma importante para a progressão desta doença e para os danos aos órgãos alvo (ALOSCO; GUNSTAD, 2014).

É bem sabido que o tecido adiposo produz mais de 600 substâncias (AHIMA *et al.*, 2000; KERSHAW; FLIER, 2004; GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010). Dentre estas, tem implicação direta na causa ou progressão do diabetes o aumento da produção do hormônio resistina, que atua diminuindo a sensibilidade à insulina, e uma diminuição na produção do hormônio adiponecitina, o qual atua protegendo contra o diabetes e antagoniza a ação das citocinas Interleucina -1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- α), que são duas das principais substâncias inflamatórias

(PAQUOT; TAPPY, 2005). A implicação disto é que o tratamento do diabetes deve considerar também uma redução ponderal, a qual poderá melhorar o perfil destas substâncias e contribuir para diminuir os danos causados por esta doença aos órgãos alvo.

O exercício físico, por outro lado, atua na prevenção e controle do diabetes mellitus. Este fenômeno já está bem evidenciado na literatura onde os estudos mostram que treinamento físico de 12 semanas já é capaz de proporcionar redução do índice glicêmico, hemoglobina glicosilada e aumento da sensibilidade à insulina (SUH *et al.*, 2011; CHOI *et al.*, 2012). Estes benefícios colocam o exercício como procedimento de primeira linha no tratamento não farmacológico para a população diabética (ASANO, 2014).

Estudos investigando o efeito do treinamento físico apenas sobre o estresse oxidativo e perfil inflamatório são mais recentes e mais limitados em termos de quantidade (TANGVARASITTICHA, 2015). Além disso, enquanto alguns mostram melhorias nestes parâmetros (GORDON *et al.*, 2008; WYCHERLEY *et al.*, 2008; PITTALUGA *et al.*, 2015), outros não encontraram nenhum efeito do treinamento físico (KRAUSE *et al.*, 2014; VENOJÄRVI *et al.*, 2013), nessas variáveis. Mesmo assim, nestes estudos não fica bem esclarecido se a redução da gordura corporal foi um fator interveniente nos benefícios promovidos pelo exercício.

Considerando que gordura corporal pode influenciar negativamente no comportamento glicêmico, e que o exercício promove melhoria destas variáveis, neste estudo será testada a hipótese de que a redução da gordura corporal em resposta a um programa de treinamento aeróbio participa de forma significativa da redução da glicemia em diabéticos do tipo 2.

Nesse contexto, o presente estudo será conduzido para investigar os efeitos do treinamento físico na glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, estresse oxidativo e inflamação sistêmica em pacientes diabéticos tipo 2 e verificar se estes possíveis efeitos são diretamente associados ao exercício ou tem como participação também de modificações na gordura corporal.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Determinar a influência da composição corporal nos efeitos promovidos por um programa de treinamento aeróbio moderado de 12 semanas sobre o perfil glicêmico, estresse oxidativo e inflamação sistêmica em diabéticos tipo 2.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do programa de treinamento aeróbio na composição corporal;
- Verificar o efeito do programa de treinamento aeróbio nos níveis de glicemia, hemoglobina glicosilada, insulina e índice HOMA;
- Investigar o efeito do programa de treinamento aeróbio na peroxidação lipídica e na capacidade antioxidante total;
- Determinar o efeito do programa de treinamento aeróbio na inflamação sistêmica;
- Correlacionar as alterações promovidas pelo programa de treinamento aeróbio na composição corporal com as alterações nos marcadores do perfil glicêmico, estresse oxidativo, e na inflamação sistêmica.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Caracterização da Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo de carboidratos que afeta o metabolismo dos lipídeos e das proteínas (ADA, 2017). São consideradas diabéticas pessoas com glicemia de jejum acima de 125 mg/dl (SBD, 2017), confirmado por glicemia pós prandrial acima de 200 mg/dl duas horas depois da ingestão de 75g de carboidratos e hemoglobina glicosilada superior a 6,5%.

É decorrente também de processos patogênicos de destruição autoimune de células β do pâncreas com aumento da resistência à insulina e redução da secreção de insulina pelo pâncreas (SBD, 2016). Traz como consequência distúrbios em órgãos alvo como olhos, coração, rins, vasos sanguíneos, tecido adiposo entre outros (WANG, P. *et al.*, 2015).

Dentre os tipos de diabetes que podem ser desenvolvidos, as que mais se destacam em termos de prevalência são a diabetes mellitus do tipo 1 e 2. A diabetes do tipo I, trata-se de uma doença genética desenvolvida por indivíduos que possuem histocompatibilidade na região HLA de classe II no cromossomo 6p21, no locus IDDM1, representando cerca de 50% da predisposição genética para a doença (ATKINSON; EISENBARTH, 2001; ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014). Em outras palavras o diabético tipo I já nasce com a doença em seu DNA, e a desenvolve antes dos 20 anos de idade. Ocorre uma destruição imunomediada das células β do pâncreas que são responsáveis pela produção de insulina, resultando em insuficiência plasmática ou ausência completa de insulina (SIMMONS *et al.*, 2015).

A diabetes do tipo 2 é caracterizada por resistência à insulina e um decréscimo na sua produção, manifestado pela incapacidade de compensar essa resistência. Embora a etiologia específica desse fenômeno não esteja bem definida, o que se sabe é que excesso de gordura corporal oferece um grau de resistência à insulina, particularmente por causa da redução da produção de adiponectina (um hormônio antidiabetogênico) e aumento da produção de resistina (um hormônio diabetogênico) (ADA, 2017), além de produção de substâncias bioativas e pró

inflamatórias pelo tecido adiposo (GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010). Embora desencadeada por fatores ambientais, esse tipo de diabetes também é mediada geneticamente. No entanto o peso dos fatores genéticos ou ambientais não está claramente estabelecido (WANG, *et al.*, 2013). A maioria dos pacientes diabéticos do tipo 2 descobrem a doença com mais de 45 anos de idade, são mulheres que já tiveram diabetes gestacional, e, tem sobrepeso, obesidade ou acúmulo de gordura na região central do corpo (ADA, 2017)

O grande problema da diabetes é que aumenta em muito a taxa de mortalidade por destruição estrutural e funcional de diversos órgãos. Uma das principais enfermidades resultantes é a nefropatia, que tradicionalmente inicia com uma excreção urinária de albumina denominado nefropatia incipiente, e evolui para um quadro de proteinúria clínica e posteriormente para uma síndrome nefrótica finalizando em insuficiência renal crônica (AHMAD, 2015).

Ocupando o posto de complicação mais comum estão as neuropatias, que são compreendidas como um conjunto de síndromes que afetam o sistema nervoso periférico, causando nos pacientes, sensações distintas como dor, queimação e formigamento nos órgãos, e afetando o controle autonômico gerando taquicardias em repouso, hipotensão ortostática, hipoglicemia despercebida, entre outros sintomas (TESFAYE; BOULTON; DICKENSON, 2013; SCHREIBER, 2015).

Outro fator de risco é o desenvolvimento de doenças cardiovasculares que acompanham a diabetes, pois elas trazem modificações macrovasculares causando dentre outras, hipertensão arterial, arteriosclerose e disfunção autonômica cardíaca, aumentando os riscos de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) e amputação de membros inferiores (DANEMAN, 2006; RETNAKARAN; ZINMAN, 2008).

Além disso, pode ocorrer ainda, retinopatia, que é potencializada pelo efeito da hiperglicemia na diminuição de fatores tróficos endoteliais e de células neuronais, gerando edemas, isquemias e neovascularizações acometidas por hipóxia na retina (BROWNLEE, 2001).

3.2. Obesidade enquanto causa do diabetes

A obesidade, que era conhecida como uma complicação que aumentava o risco de doenças cardiometabólicas, evoluiu de *status* e passou a ser considerada uma doença por si só (CALABRO; YEH, 2007). Esta mudança de compreensão ocorreu após alguns estudos mostrarem que o tecido adiposo não é apenas um mero armazenador de energia, mas que também secreta mais de 600 substâncias, das quais muitas são bioativas e envolvidas em modificações metabólicas e na etiologia das doenças cardiometabólicas. Como algumas destas substâncias são hormônios, este tecido passou a ser considerado uma glândula endócrina (AHIMA *et al.*, 2000; KERSHAW; FLIER, 2004; GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010).

Do ponto de vista diabetogênico, o paciente na condição de obeso tem um aumento na produção de substâncias que diminuem a sensibilidade e aumentam a resistência à insulina, tais como a resistina, angiotensinogênio, interleucinas 6 e 8 (IL6 e IL8), Inibidor do Ativador do Plasmogênio (PAI-1), fator de necrose tumoral (TNF- α) e a proteína de ligação ao retinol (RBP4). Por outro lado ocorre redução na concentração sérica de adiponectina, hormônio que tem um papel antidiabetogênico e anti-inflamatório (PAQUOT; TAPPY, 2005; ANDRADE-OLIVEIRA; CÂMARA; MORAES-VIEIRA, 2015). Dentre estas substâncias, a resistina e a adiponectina são as que mais diretamente influenciam o desenvolvimento da diabetes.

A adiponectina é um hormônio produzido no tecido adiposo que tem um papel benéfico no controle da homeostase glicêmica (LEE; KWAK, 2014). A ação desse hormônio desencadeia uma série de ações moleculares que proporcionam um aumento da sensibilidade à insulina por parte dos músculos, melhora do controle hepático na produção de glicose e um efeito protetor nas paredes dos vasos diminuindo a aterogênese e consequentemente evitando um quadro de aterosclerose (Figura 1). Além disso, a adiponectina controla a ação do TNF- α e dos macrófagos reduzindo a inflamação sistêmica (BASTARD *et al.*, 2006). No entanto, a obesidade causa uma redução na produção de adiponectina (DUNMORE; BROWN, 2013) limitando seu papel antidiabetogênico.

Ao contrário da adiponectina, a resistina tem sua produção aumentada na obesidade (PIYA; MCTERNAN; KUMAR, 2013). Alguns estudos mostram que a ação

desse hormônio contribui com aumento da resistência à insulina, dificuldade no transporte da glicose, aumentando a intolerância à glicose e a neoglicogênese hepática (SHENG *et al.*, 2008; TSOTRA *et al.*, 2008). Outros apontam que a insulina tem um papel regulador na expressão de resistina, mas que não há relação entre o aumento da circulação de resistina com a resistência à insulina (LIU *et al.*, 2008; STOKOVA, 2011; JAMALUDDIN *et al.*, 2012). Um estudo realizado com sujeitos sem nenhuma resistência à insulina, sujeitos que já apresentaram resistência e diabéticos tipo 2 não encontrou nenhuma relação entre a resistina e sensibilidade a insulina para nenhum dos grupos estudados (NAGAEV; SMITH, 2001). Outro estudo feito com sujeitos com peso normal, obesidade e obesidade associada à diabetes não mostrou diferença na expressão de resistina entre os grupos (HEILBRONN *et al.*, 2004). Laudes *et al.* (2010) demonstraram que houve maior expressão de resistina em indivíduos obesos, mas que não houve diferença entre indivíduos diabéticos e não obesos.

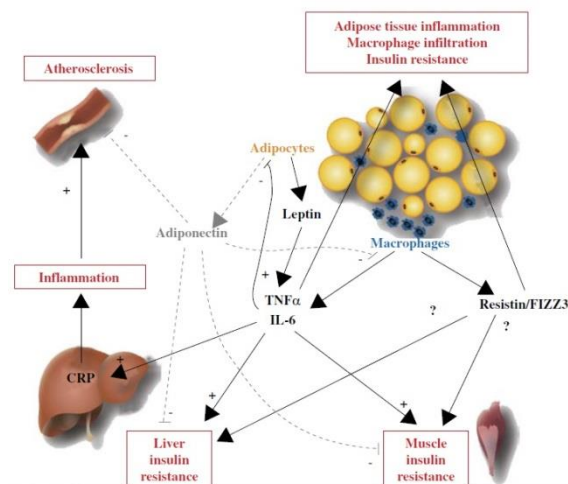


Figura 1 – Expressão e secreção de adipocinas pelo tecido adiposo

Fonte: Bastard *et al* (2006) **Legenda:** IL6 e IL8 (Interleucinas 6 e 8); PAI-1 (Inibidor do Ativador do Plasminogênio); TNF- α (Fator de Necrose Tumoral); RPB4 (Proteína de ligação ao retinol)

Nesse contexto, nota-se que a relação da resistina com a resistência à insulina 'não é consensual'. O que tem ocorrido é que estudos com modelo animal tem verificado esta relação (JAMALUDDIN *et al.*, 2012). No entanto, esse fenômeno tem sido de difícil detecção em estudos com humanos. Uma explicação para a ausência de associação entre resistina e sensibilidade à insulina é trazida por (GHOSH *et al.*, 2003). Eles explicam que, embora essa associação tenha sido bem

demonstrada em ratos, a resistina em humanos é somente 59% homóloga a de ratos. Tem sido descrito que, para que a resistina atue para contribuir com a resistência à insulina em humanos, as vias de sinalização de transdução da insulina devem ser bloqueadas, isto parece ocorrer mais nos hepatócitos, e não no tecido muscular (SHENG *et al.*, 2008).

3.3. Diabetes, estresse oxidativo, inflamação sistêmica e danos aos órgãos alvo

Cerca de 90% do oxigênio consumido pelo corpo humano é metabolizado na mitocôndria celular por meio da cadeia transportadora de elétrons (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004). No entanto, 5% desse total transformam-se em espécies reativas de oxigênio (BARBOSA *et al.*, 2010). Esse processo torna-se uma ação fisiológica normal até o ponto em que as enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase conseguem sequestrar as espécies reativas evitando que as mesmas entrem em contato com as estruturas das células. Quando este processo ocorre adequadamente, tem-se um balanço redox. Porém, quando a atividade oxidante supera a atividade antioxidante, tem-se o que é chamado de estresse oxidativo ou desbalanço redox (VASCONCELOS *et al.*, 2007). Esse fenômeno gera danos ao DNA (PINHO *et al.*, 2010), destruição das membranas celulares por meio da peroxidação lipídica (LIMA; ABDALLA, 2001) apoptose e necrose celular (MATÉS; SÁNCHEZ-JIMENEZ, 2000).

Além das espécies reativas de oxigênio existem outras potenciais espécies reativas que são mediadas por reações específicas catalisadas por enzimas e com participação de alguns ions (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004). O oxigênio reage com hidrogênio para se transformar em peróxido de oxigênio (H_2O_2) que é um radical com poder de alterar qualquer célula que se aproximar. Além disso, o H_2O_2 é capaz de atravessar a membrana celular transformando-se em um agente tóxico para as células (BARBOSA *et al.*, 2010). O oxigênio reage também com o radical livre do óxido nítrico (NO), que por sua vez gera uma espécie reativa de nitrogênio transformando-se em peróxido de nitrogênio (ONOO), que também é potencialmente reativo (GREEN; BRAND; MURPHY, 2004).

O desbalanço redox é um processo natural do envelhecimento, que passa a ocorrer progressivamente a partir dos 25 a 30 anos de idade (KERMANIZADEH *et al.*, 2010). De fato, o estresse oxidativo é considerado um dos mecanismos mais aceitos para explicar o envelhecimento celular e as doenças típicas do envelhecimento humano (CRUZAT *et al.*, 2007). Entretanto, condições patológicas como a obesidade, e principalmente a hiperglicemia potencializam excessivamente a produção de espécies reativas e geram um grande desequilíbrio redox (MAJZUNOVA *et al.*, 2013), de modo que elevados níveis de estresse oxidativo contribuem fundamentalmente com os efeitos deletérios da diabetes por terem como alvos, órgãos em comum (KEANE *et al.*, 2015). Essa combinação causa destruição dos vasos (nefropatia, infarto, AVE), da retina (retinopatia), dos nervos periféricos (neuropatia) bem como dificulta o processo de cicatrização (AHMAD, 2015).

A hiperglicemia encontrada nas condições diabéticas gera uma sequência de reações que vão aumentar exponencialmente o estresse oxidativo, conforme mostrado na Figura 2. A alta concentração sérica de glicose aumenta em muito a atividade da enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), que é a enzima chave na produção de espécies reativas de oxigênio. Além disso, ela diminui a atividade da catalase e da superóxido dismutase, que são duas das principais enzimas antioxidantes (VASCONCELOS *et al.*, 2007). Finalmente, ainda desencadeia uma via chamada de glicosilação, a qual diretamente gera produção de produtos finais de glicação avançada, sendo estes importantes precursores de espécies reativas de oxigênio (LOPES; OLIVEIRA; SOARES FORTUNATO, 2008).

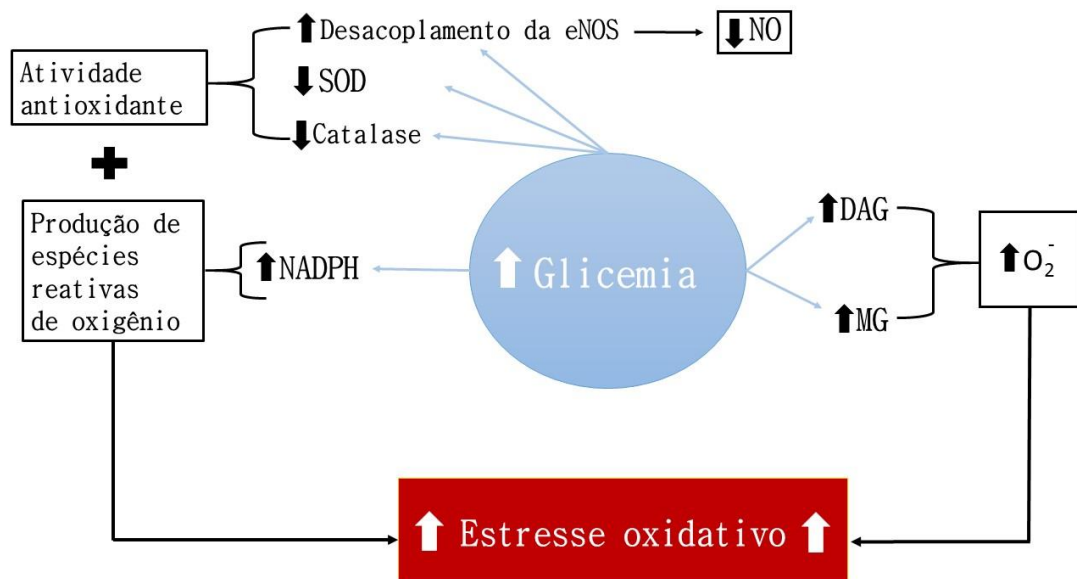


Figura 2- Mecanismos pelos quais a hiperglicemia resulta em estresse oxidativo. **Legenda:** NO (óxido nítrico), eNOS- (óxido nítrico endotelial), SOD- (Superóxido dismutase), NADPH- (Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), DAG- (diacilglicerol), MG- (metilglioxal), O_2^- - (superóxido).

Existe uma relação de “mão dupla” entre diabetes, estresse oxidativo e inflamação sistêmica. Enquanto componentes inflamatórios sistêmicos diminuem a sensibilidade à insulina (CHEN *et al.*, 2015), o estresse oxidativo provocado pelo diabetes é acompanhado por aumento da inflamação sistêmica (HAMEED *et al.*, 2015).

Diversos componentes inflamatórios como a IL-6 e $TNF-\alpha$ ativam diversos sinalizadores intracelulares que por sua vez diminuem as atividades dos receptores da insulina ou dos receptores de glicose (GLUT-4), como pode ser mostrado na Figura 3 (CHEN *et al.*, 2015).

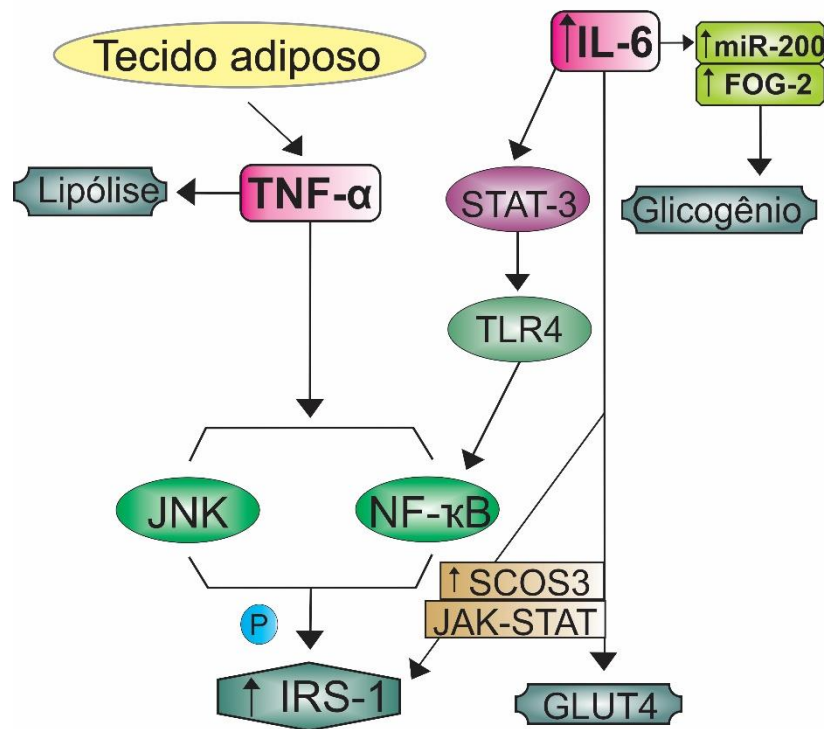


Figura 3 - Influência de agentes inflamatórios para diminuir a sensibilidade à insulina. **Fonte:** Adaptado de Chen *et al* (2015). **Legenda:** IL-6 (interleucina 6), MiR-200 (micro RNA 200), FOG-2 (*friend of GATA 2*), TNF- α (fator de necrose tumoral, STAT-3 (ativador do sinal de transdução 3), TLR4 (toll-like receptor-4), JNK (C-Jun N-terminal quinases), NF- κ B (fator de necrose tumoral kappa B) SCOS3 (supressor da citocina de sinalização 3), JAK-STAT (Transdutor do sinal de Janus quinase – ativador de transcrição), IRS-1 (substrato do receptor de insulina 1), GLUT-4 (transportador de glicose 4).

Acompanhando a progressão do estresse oxidativo, a diabetes provoca um aumento paralelo da inflamação sistêmica que parece ser potencializada pela ação das espécies reativas de oxigênio (TANGVARASITTICHA, 2015). De acordo com revisão feita por Hameed *et al* (2015) o processo diabético ativa o metabolismo imune nas células beta pancreática, o qual é ajudado pelo estresse oxidativo promovido pela hiperglicemia. Como resultado, a condição diabética é associada ao aumento de diversos marcadores inflamatórios (TNF-alfa, IL-6, IL-1 e Proteína C reativa).

3.4. Efeito do treinamento aeróbio sobre perfil glicêmico de diabéticos tipo 2

O exercício físico é considerado tratamento de primeira linha para diabetes, pelo fato de estar fortemente evidenciada a eficácia em reduzir a glicemia e minimizar os impactos degenerativos desta doença (SIGAL *et al.*, 2005; ZANUSO *et al.*, 2010)

Nos primeiros minutos de uma sessão de exercício aeróbio, ocorre uma redução importante da glicemia, graças à um aumento no translocamento GLUT-4 do meio citosólico para as membranas, o que aumenta o transporte da glicose do sangue para as células musculares (WILMORE; COSTIL, 2001). O’Gorman *et al.* (2006) demonstraram que uma sessão de exercício aumenta a expressão de GLUT-4 na membrana e promove redução da glicemia mesmo sem alteração nos sinalizadores da insulina denominados substrato receptor da insulina (IRS) e fosfoinositol fostato-3 (PIK-3) em diabéticos tipo 2. Posteriormente, Hussey *et al.* (2012) expuseram diabéticos e não diabéticos a 60 minutos de exercício em bicicleta e realizaram biópsia para análise da expressão gênica. Eles verificaram que a expressão de mRNA codificador das GLUT-4 aumentou logo depois do exercício e permaneceu elevada por mais três horas em ambos os grupos.

Do ponto de vista dos efeitos crônicos do treinamento aeróbio, o quadro 1 apresenta um apanhado de estudos que avaliaram o efeito de programas de treinamento sobre variáveis do perfil glicêmico de diabéticos tipo 2, bem como suas características clínicas e os protocolos adotados. Para os propósitos desta revisão, foi feito um corte com estudos publicados nos últimos 3 anos.

Alguns estudos que avaliaram o treinamento aeróbio de forma isolada encontraram reduções significativas no perfil glicêmico de diabéticos tipo 2. Programas de treinamento de apenas oito semanas já se mostraram efetivos em controlar a glicemia. Dixit, Maiya e Shastry (2014) aplicaram um programa de treinamento aeróbio com cinco a seis sessões de treino por semana em intensidade moderada e verificaram redução significativa de glicose em jejum em mulheres diabéticas pós menopausadas. Enquanto isso, Motahari-Tabari *et al.* (2014), também aplicaram um protocolo de treinamento de 8 semanas, mas com apenas

três sessões de 40 minutos por semana, também em intensidade moderada. Nesse estudo foi verificado além de redução da glicemia em jejum, uma redução da insulina circulante.

Com 12 semanas de treinamento, Koschate *et al.* (2016) e Osama e Shehab (2015), verificaram redução da hemoglobina glicosilada (HbA1c) e melhora da sensibilidade a insulina, marcado por redução no índice HOMA (*homeostasis model assessment*), em diabéticos após programas de treinamento aeróbio com três sessões de 40 a 60 minutos por semana em intensidade moderada. O mesmo ocorreu no estudo de Kasumov *et al.*, (2016) em um programa de treinamento de 12 semanas com cinco sessões de 60 minutos em intensidade moderada. Enquanto isso, Karstoft *et al.* (2014), encontraram redução da concentração de insulina plasmática após um programa de treinamento aeróbio de 16 semanas com cinco sessões de treino por semana, variando entre moderado contínuo e intervalado vigoroso.

Quanto ao efeito do treinamento aeróbio combinado com outro tipo de treinamento, Kang, Ko e Baek (2016) e Park e Lee, (2015) avaliaram o efeito de uma combinação do treinamento aeróbio associado ao treinamento resistido, em um programa de 12 semanas com três sessões de 60 minutos em intensidade moderada e verificaram redução da glicose e da HbA1c. Com um período de intervenção maior, Vinetti *et al.* (2015) encontraram redução da HbA1c e da Insulinemia após 48 semanas de um programa que envolvia exercícios aeróbios, resistidos e de flexibilidade em intensidade moderada.

Alguns estudos compararam o efeito de diferentes intensidades ou de diferentes tipos de treinamento sobre o perfil glicêmico de diabéticos tipo 2. Farias *et al.* (2015) compararam o efeito do treinamento do tipo aeróbio com o treinamento resistido em programas de seis semanas com três sessões de 40 minutos por semana e notaram que enquanto o treinamento aeróbio promoveu apenas redução da glicose em jejum o treinamento resistido reduziu além da glicose, a hemoglobina glicosilada nos diabéticos do estudo. Adicionalmente, El-Kader, Gari e El-Den (2013), verificaram que dois programas de treinamento aeróbio de 12 semanas com três sessões de 30 minutos por semana, sendo um com intensidade leve e outro moderada resultaram em melhora da sensibilidade a insulina e redução da HbA1c,

sem diferenças entre os programas. Enquanto isso, Mitranun *et al.* (2014) compararam a eficácia do treinamento aeróbio realizado de forma contínua ou intervalada em programas de 12 semanas com três sessões de 30 a 40 minutos por semana em intensidade moderada e verificaram que tanto o treinamento aeróbio contínuo quanto o intervalado proporcionaram similar redução da glicose em jejum e do índice HOMA nos diabéticos do estudo.

Embora a maior parte dos estudos tenha verificado benefícios no perfil glicêmico de diabéticos após programas de treinamento aeróbio ou combinado, alguns estudos não encontraram alterações no comportamento glicêmico. Ruffino *et al.* (2016) não constaram alterações na glicemia, na insulina e no índice HOMA em um programa de treinamento aeróbio de oito semanas com cinco sessões de 30 minutos em intensidade moderada, mesmo após os voluntários terem passado por um período prévio de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) seguido de destreinamento. Ainda nessa perspectiva, Scheede-Bergdahl *et al.* (2014) verificaram que oito semanas de treinamento aeróbio moderado com três sessões de 40 minutos não promoveu modificações na HbA_{1c}. Nem mesmo em alguns estudos que aplicaram protocolos com duração de 12 semanas, (YAN *et al.*, 2014), EL-KADER, AL-JIFFRI e AL-SHREEF 2015; MORRISON *et al.*, 2014), foram encontradas modificações significativas na glicose, HbA_{1c} ou insulina após intervenções com treinamento aeróbio moderado ou vigoroso com três sessões de 40 ou 45 minutos.

Quanto ao treinamento aeróbio combinado com o treinamento resistido, alguns estudos também não encontraram alterações significativas nas variáveis do perfil glicêmico após 8 semanas (SCHREUDER *et al.*, 2014), 12 semanas (KARJALAINEN *et al.*, 2015), 24 semanas (SACRE *et al.*, 2014) ou 48 semanas de intervenção (BYRKJELAND *et al.*, 2015). Nesses estudos foram aplicados de duas a cinco sessões de 30 a 75 minutos por semana, todos com intensidade do exercício aeróbio moderado e do exercício resistido variando entre moderado e vigoroso (Quadro 1).

Assim como treinamentos isolados e combinados, alguns estudos que realizaram comparações de diferentes tipos de treinamento também não encontraram benefícios para o perfil glicêmico dos diabéticos. Krause *et al.* (2014), compararam o efeito de 12 semanas treinamento aeróbio com três sessões de 30 minutos por semana em intensidade moderada realizado de maneira supervisionada ou não supervisionada e não encontraram diferenças significativas na glicose em jejum, HbA1c, insulina e índice HOMA após as intervenções e entre os grupos. Enquanto isso, (LEE *et al.*, 2015), compararam o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio moderado realizado por 30 minutos, cinco vezes por semana com um programa voltado para somar 10 mil passos por dia, na glicose em jejum e na HbA1c de diabéticos. Eles constataram que enquanto o treinamento aeróbio não promoveu modificações nestes parâmetros, o aumento de número de passos por dia resultou em redução da glicose e da HbA1c. Nesta mesma perspectiva, Jung; Lee; Park, (2015), compararam o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio com um programa de treinamento de cultura coreana realizados três a quatro vezes por semana em intensidade moderada. Neste estudo não houve modificações nos níveis de glicose em jejum após nenhuma das intervenções adotadas.

Quadro 1. Compilação de estudos encontrados na literatura envolvendo o treinamento aeróbio e variáveis do perfil glicêmico em diabéticos tipo 2.

Autor - ano	População	Protocolo de treinamento	Variáveis	Resultados com significância estatística ($p \leq 0.05$)	
KANG; KO; BAEK (2016)	16 diabéticas Mulheres Divididas em grupo controle (n=8) e grupo exercício (n=8)	12 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido), 30 min, 60% do VO2 max + 2 séries, 9 exercícios, 8 a 12 rep, 60 a 80% de 1RM), 3x/sem	Glicose (mg/dl) HbA1c	↓ Glicose (139±12 para 133±12) ↓ HbA1c (6.4±0 para 5.9±0)	
PITTALUGA et al. (2015)	12 diabéticos Ambos os sexos 62.1 anos 12 homens sedentários Saudáveis 61.7 anos	16 semanas de treinamento combinado (calistenia e aeróbio), 3x/sem, 60 min/sessão, 64% a 77% da FCM	HbA1c	↓ HbA1c (6.7±0 para 6.3±0)	
EL-KADER; GARI; EL-DEN (2013) 3	50 diabéticos/obesos, Ambos sexos 40 a 55 anos divididos em grupo exercício aeróbico leve (n=25) e exercício aeróbio moderado (n=25)	12 semanas de treinamento aeróbio leve (55 a 65% da FCM) ou moderado (65 a 75% da FCM), 3x/sem, 30 min/sessão.	HbA1c HOMA -IR	Leve ↓ HbA1c (8.0±2 para 6.1±1) ↓ HOMA – IR (4.7±1 para 2.8±1)	Moderado ↓ HbA1c (7.8±2 para 6.9±2) ↓ HOMA – IR (5.0±2 para 4.0±1)
DIXIT; MAIYA; SHASTRY (2014)	76 Diabéticos Neuropatia Ambos os sexos Divididos em grupo controle (n=37) e grupo exercício (n=29)	8 semanas de treinamento aeróbio 5 a 6x/semana, 150 a 360 min/semana, 40 a 60% da FCM ajustada individualmente para a PSE	Glicose	↓ Glicose (145±48 para 116±23)	

KARSTOFT <i>et al.</i> (2014)	32 diabéticos Ambos os sexos Sedentários Divididos em grupos controle (n=8), treinamento aeróbio contínuo (n=12) e treinamento aeróbio intervalado (n=12)	16 semanas de treinamento aeróbio contínuo ($\geq 55\%$ do VO_{2max}), intervalado (3 min à $\geq 70\%$ + 1 min rec à 40%), 5x/semana, 60 min/sessão	Glicose (mmol/l) Insulina Glucagon	↓ Insulina (96±13 para 77±8)
KRAUSE <i>et al.</i> (2014)	12 diabéticos/obesos Homens Sedentários, 53±7 anos Divididos em grupo treinamento supervisionado (n=7) e treinamento supervisionado (n=6)	16 semanas de treinamento aeróbio, 3x/sem, 30 min/sessão, 25% a 65% do VO_{2max} .	Glicemia (mmol/l) HbA1c Insulina HOMA-IR	SA
YAN <i>et al.</i> (2014)	41 Diabéticos 40 a 70 anos Divididos em grupo controle (n=10), aeróbio leve (n=22) e aeróbio vigoroso (n=9)	12 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 45min/sessão, 50% (leve) e 75% (vigoroso) do VO_{2max}	Glicose (mmol/l) HbA1c	SA
KOSCHATE <i>et al.</i> (2016)	13 diabéticos Homens Sobrepeso 60±8 anos	12 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 20 a 60min/sessão, 70 a 80% da FCM	Glicose (mg/dl) HbA1c Insulina	↓ HbA1c (7.8±2 para 7.3±1)
EL-KADER; AL-JIFFRI; AL-SHREEF, (2015)	80 diabéticos Ambos os sexos Obesos 40 a 58 anos Divididos em grupo controle (n=40) e grupo exercício (n=40)	12 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 25 a 45 min/sessão, 60 a 70% da FCM	HbA1c	SA

KASUMOV <i>et al.</i> (2016)	10 diabéticos Idosos Obesos 65±2 anos Ambos os sexos e 14 normoglicêmicos Idosos Obesos 65±2 anos	12 semanas de treinamento aeróbio, 5x/sem, 60min/sessão, 60 a 85% da FCM	Insulina	↓ Insulina (25±3 para 18±2)
OSAMA; SHEHAB (2015)	100 diabéticos Obesos Ambos os sexos 35 a 45 anos Divididos em grupo controle e grupo exercício + dieta	12 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 40 min/sessão, 60 a 80% da FCM + dieta	HOMA-IR	↓ HOMA-IR (7.2±2 para 5.6±2)
MORRISON <i>et al.</i> (2014)	37 diabéticos Ambos os sexos 42 a 70 anos Divididos em grupo sem neuropatia (n=21) e com neuropatia periférica (n=16)	12 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 45 min a 50% da FCM ou 30 min a 75% da FCM a depender do quadro de neuropatia	Glicose (mmol/l) HbA1c Insulina	SA
MOTAHARI-TABARI <i>et al.</i> (2014)	53 diabéticas Mulheres 30 a 65 anos Divididas em grupo controle e grupo exercício	8 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 40 min/sessão, 60% da FCM	Glicose (mg/dl) Insulina	↓ Glicose (157±12 para 134±8) ↓ Insulina (6.1±1 para 3.6±0)
SHCEEDE-BERGDAHL <i>et al.</i> (2014)	12 diabéticos Homens 9 saudáveis Homens	8 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 30min/sessão, 65 a 75% do VO2 pico	HbA1c	SA

BYRKLELAND <i>et al</i> (2015)	137 diabéticos Doença arterial coronariana Ambos os sexos 63±8 anos Divididos em grupo controle (n=62) e grupo exercício (n=52)	48 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido), 3x/semana, 150 min/semana, PSE $\geq$ 12	Glicose (mmol/l) HbA1c Insulina HOMA2-IR	SA
KARJALAINEN <i>et al.</i> (2015)	170 diabéticos Doença arterial coronariana Ambos os sexos 127 pacientes com doença arterial coronariana Ambos os sexos	12 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido) Aeróbio: 3 a 5x/semana, 30 a 40 min/sessão, 50 a 80% da FCR Resistido: 1x/semana, 30 a 40min/sessão	Glicose (mmol/l) HbA1c Insulina	SA
SCHREUDER <i>et al.</i> (2015)	20 diabéticos Homens Sedentários 40 a 65 anos 10 homens Saudáveis Sedentários	8 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido), 3x/semana, 5 exercícios, 60 min/sessão, principais músculos, 3x12 RM com 1 min de rec + 5 minutos de aeróbio entre os intervalos dos exercícios a 70 a 75% da FCR.	Glicose (mmol/l) HbA1c Insulina	SA
VINETTI <i>et al.</i> (2015)	20 diabéticos Ambos os sexos Sobrepeso 40 a 70 anos Divididos em grupo controle (n=10) e grupo exercício (n=10)	48 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido + flexibilidade), 140 a 270 minutos semanais	Glicose (mg/dl) HbA1c Insulinemia	↓ HbA1c (6.8±0 para 6.4±0) ↓ Insulinemia (8.2±5 para 4.2±3)
SACRE <i>et al.</i> (2014)	49 diabéticos Ambos os sexos $\geq$ 40 anos Divididos em grupo controle (n=25) e grupo exercício (n=24)	24 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido), 2x/semana, 75min/sessão, 20 a 40 min de aeróbio + 6 a 12 exercício resistidos	HbA1c	SA

TOKMAKIDIS <i>et al.</i> (2014)	13 diabéticas Mulheres Pós menopausadas 56±5 anos	36 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido), 3x/semana de 20 min aeróbio + 20 min resistido e 1x/semana 40min só aeróbio, 60 a 85% da FCR, 50 a 80% de 1RM (6 exercícios, 6 a 15 reps com 1 min de rec)	Glicose (mg/dl) HbA1c	↓ Glicose (162±34 para 141±27)	
PARK; LEE (2015)	42 diabéticos Ambos os sexos ≥ 65 anos Divididos em grupo controle (n=15) e grupo exercício (n=27)	12 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido), 3x/semana, 60 min/sessão (10 de aquecimento + 20 de resistido + 20 de aeróbio + 10 de volta a calma), resistido: 45 a 75% de 1RM (3x 10 a 12 repetições com 1 min de rec). Aeróbio: 9 a 14 na PSE	HbA1c	↓ HbA1c (7.4±1 para 6.8±1)	
MITRANUM <i>et al.</i> (2014)	40 diabéticos Ambos os sexos 50 a 70 anos Sedentários Divididos em grupo controle (n=15), treinamento contínuo (n= 14) e treinamento intervalado (n=14)	12 semanas de treinamento aeróbio contínuo, 3x/semana, 30 a 40 min/sessão, 60 a 65% do VO2pico, ou treinamento intervalado, 3x/semana, 30 a 40 min/sessão, 1 min de 80 a 85% e 4 de 50 a 60% do VO2pico	Glicose (mmol/l) HOMA-IR	Contínuo ↓ Glicose (7.6 para 6.6) ↓ HOMA-IR (2.8 para 2.3)	Intervalado ↓ Glicose (7.6 para 6.6) ↓ HOMA-IR (3.1 para 2.5)
LEE <i>et al.</i> (2014)	120 diabéticos Ambos os sexos 25 a 60 anos Sedentários Divididos em grupo controle (n=40), treinamento aeróbio (n=40), dez mil passos/dia (n=40)	48 semanas de treinamento aeróbio, 5x/semana, 30min/sessão, 13 a 15 de PSE ajustado para 60 a 80% da FCM	Glicose (mg/dl) HbA1c	Aeróbio SA	Dez mil passos ↓ Glicose (144±52 para 124±26) ↓ HbA1c (7.4±1 para 6.9±0)

FARIAS <i>et al.</i> (2015)	30 diabéticos Ambos os sexos 45 a 50 anos Divididos em grupo treinamento aeróbio (n=) e treinamento resistido (n=)	6 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 40min/sessão, 65% do VO2max ou treinamento resistido, 3x/semana, 50 min/sessão, 8 exercícios, 3 séries, 1min de rep para 2min de rec.	Glicose (mg/dl) HbA1 _c	Aeróbio ↓ Glicose (129±39 para 118±34)	Resistido ↓ Glicose (112±36 para 106±30) ↓ HbA1c (7.2±1 para 6.7±1)
JUNG; LEE; PARK (2015)	56 diabéticos Ambos os sexos Divididos em grupo treinamento aeróbio (n=18), treinamento Coreano (n=21) e educação para o tratamento da diabetes (n=17),	24 semanas de treinamento aeróbio (3 a 4x/semana, 30 a 60 min, 12 na escala RPE) ou treinamento Coreano (yoga, meditação, palestra)	Glicose (mg/dl)	SA	
RUFFINO <i>et al.</i> (2016)	21 diabéticos Homens 40 a 60 anos Crossover de HIIT e Aeróbio	8 semanas de HIIT, 10 min/sessão 10 a 20s de estímulo a 25W, após 2 meses de destreinamento, 8 semanas de treinamento aeróbio, 5x/semana, 30 min/sessão, 40 a 55% da FCR	Glicose (mmol/l) Insulina HOMA-IR	SA	
Dados apresentados nos resultados são média e desvio padrão da média. 'n' – número de sujeitos, min – minutos, 'x' – vezes, '/' - por, rep – repetições, RM – repetição máxima, sem – semana, HbA1 _c – hemoglobina glicada, FCM – frequência cardíaca máxima, HOMA-IR – <i>homeostasis model assessment for insuline resistance</i> , PSE – percepção subjetiva de esforço, HOMA2-IR – <i>homeostasis model 2 assessment for insuline resistance</i> , FCR – frequência cardíaca de reserva, HIIT – treinamento intervalado de alta intensidade, 'W'- watts de potência.					

3.5. Efeito do treinamento no estresse oxidativo e inflamação mediada pela Diabetes Mellitus

Tem sido evidenciada uma capacidade do treinamento físico para diminuir o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica que comumente se apresentam no diabetes. O mecanismo pelo qual o exercício contribui com melhora no estresse oxidativo é por meio de um aumento na atividade do sistema antioxidante enzimático e redução da atividade pró oxidante (POWERS; JACKSON, 2008; RADAK *et al.*, 2008). Adicionalmente, o exercício físico aumenta a produção de marcadores anti-inflamatórios (IL4 e IL10) e diminui a atividade de marcadores pró inflamatórios (TNF- α , IL6 e IL8), conforme uma revisão publicada por Melo *et al.* (2017).

O quadro 2 mostra uma compilação de estudos que avaliaram o efeito de diferentes protocolos de treinamento sobre parâmetros de estresse oxidativo e inflamação em diabéticos tipo 2. As características dos sujeitos de cada estudo também estão descritas no quadro 2. De maneira geral, a maior parte dos estudos encontraram melhora do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica, mediado por diferentes tipos de programas de treinamento.

Quanto ao treinamento do tipo aeróbio, Krause *et al.* (2014), compararam o efeito do treinamento aeróbio de forma supervisionada ou não supervisionada em protocolos de 12 semanas com três sessões de 30 minutos por semana e intensidade progressiva. O treinamento feito de forma supervisionada promoveu um aumento da enzima antioxidante catalase e uma redução da concentração de um marcador pró oxidante (*p-carbonil*), enquanto que o treinamento feito sem supervisão reduziu apenas a concentração plasmática de *p-carbonil*.

Quanto a modalidades de treinamento combinado, Pittaluga *et al.* (2015), aplicaram um programa de treinamento de 24 semanas (aeróbio + exercícios calistênicos), com três sessões de 60 minutos por semana em intensidade moderada e encontraram aumento na atividade glutatona e redução de malondialdeído (MDA), acompanhado por um aumento de ácido ascórbico, que atua como um mecanismo antioxidante não enzimático. Adicionalmente, um estudo realizado por Vinetti *et al.* (2015) verificou que um programa de treinamento envolvendo exercícios aeróbios, de resistência e de flexibilidade de 24 semanas, com volume semanal de 170 a 240 minutos, reduziu a concentração de marcadores de fosforilação da membrana (POVPC e PGPC), indicando redução do estresse

oxidativo. Do mesmo modo, Oliveira *et al.* (2012), compararam o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio, resistido e combinado (aeróbio + resistido) sobre parâmetros de estresse oxidativo e verificaram que apenas o treinamento aeróbio promoveu aumento significativo da capacidade antioxidante total (CAT), bem como das enzimas antioxidantes superóxido desmutase e sulfidrilase nos diabéticos do estudo. Chen *et al.* (2010) compararam o efeito do treinamento aeróbio e do treinamento de *tai chi chuan* sobre os parâmetros de estresse oxidativo em uma intervenção de 12 semanas com três sessões semanais de 60 minutos. Apenas o treinamento aeróbio promoveu uma redução significativa da peroxidação lipídica, marcada pela atividade do malondialdeído.

Além de avaliar o efeito apenas do exercício, alguns estudos associaram o treinamento com dieta ou restrição calórica e também verificaram melhoria do estresse oxidativo com esse tipo de intervenção. Wycherley *et al.* (2008) realizaram um estudo onde os diabéticos foram submetidos a 12 semanas de treinamento aeróbio com quatro a cinco sessões de 15 a 60 minutos por semana em intensidade moderada juntamente com uma dieta de restrição calórica e verificaram redução na concentração de MDA e no estresse antioxidante total (TAS). Do mesmo modo, Gordon *et al.* (2008) realizaram uma intervenção de 24 semanas de dieta mais dois programas de treinamento, onde um envolvia treinamento aeróbio, atividades de flexibilidade, dança e games e o outro, exercícios de *hatha yoga*. Novamente a combinação de treinamento e dieta resultou em redução do MDA, bem como aumento da enzima antioxidante catalase.

Enquanto a maior parte dos estudos mostraram redução do estresse oxidativo em diabéticos após intervenções com treinamento físico, Venojärvi *et al.* (2013) e Kurban *et al.* (2011), não encontraram diferenças significativas na osteoprotegerina (OPG), osteopontina (OPN) e capacidade de absorção de radicais de oxigênio (ORAC), em hidroperóxidos de lipídios (LPO), malondialdeído e p-carbonil ou nos escores de estresse oxidante (TOS) e antioxidante total (TAS), após programa de treinamento aeróbio ou resistido de 12 semanas com três sessões de 60 minutos em intensidade moderada e vigorosa, respectivamente.

Com relação à inflamação sistêmica, alguns estudos que avaliaram o efeito do treinamento aeróbio encontraram melhorias nesse parâmetro. El-kader, Gari e El-Den (2013) verificaram reduções de IL-2, IL-4, IL-6 e TNF- α em diabéticos obesos após 12 semanas de dois programas de treinamento com três sessões de 60 minutos por semana, sendo um em intensidade leve e outro em intensidade moderada. Os mesmos autores realizaram outro estudo repetindo o programa de treinamento de 12 semanas com três sessões de 60 minutos com diabéticos obesos, mas apenas na intensidade moderada e verificaram novamente redução da inflamação marcada pela atividade da IL-6 e IL-8 e do TNF- α (EL-KADER; AL-JIFFRI; AL-SHREEF, 2015). Ainda com 12 semanas, mas com uma frequência semanal de cinco sessões de 60 minutos por semana Choi *et al.* (2012) verificaram redução da proteína C reativa (PCR) em mulheres diabéticas pós menopausadas após a intervenção. Kadoglou *et al.* (2007) aplicaram um programa de treinamento de 24 semanas com quatro sessões de 60 minutos em intensidade moderada por semana e verificaram além de redução da atividade pró inflamatória, marcado por IL-6 e IL-8, aumento dos níveis de IL-10, que marca atividade anti-inflamatória (IL-10).

Em relação ao treinamento resistido um estudo investigou o efeito do treinamento desta modalidade sobre a inflamação sistêmica de diabéticos tipo 2. Neste estudo, o programa de 16 semanas com três sessões de 35 minutos por semana foi capaz de promover uma redução significativa dos níveis de ácidos graxos livres e da PCR (BROOKS *et al.*, 2006).

Comparando diferentes protocolos de treinamento, Balducci *et al.* (2010), avaliaram o efeito de 12 semanas de exercício aeróbio leve, aeróbio de alta intensidade ou treinamento combinado (aeróbio + resistido), onde adotou-se duas sessões de 60 minutos por semana. Os protocolos de treinamento aeróbio promoveram redução de marcadores de atividade pró inflamatória (PCR e IL-6), enquanto que o treinamento combinado promoveu além de redução de marcadores de atividade pró inflamatória (PCR, IL-6, IL-1, TNF- α), aumento da atividade de marcadores de ação anti-inflamatória (IL-4 e IL-10). Na mesma perspectiva, Jorge *et al.* (2011), encontrou uma redução dos níveis de PCR de diabéticos após intervenções com programas de 12 semanas de treinamento aeróbio, resistido e combinado (aeróbio + resistido), com três sessões de 60 minutos por semana em

intensidade moderada. Adicionalmente, Jung, Lee e Park (2015), compararam os efeitos de um programa de treinamento coreano, envolvendo exercícios de meditação, yoga e roda de conversas, com o treinamento aeróbio moderado, onde foi adotado três a quatro sessões de 30 a 60 minutos por semana. Ambos os protocolos de treinamento promoveram redução do inibidor do ativador de plasminogênio, ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e do hormônio cortisol, indicando menor inflamação e menor estresse nos sujeitos do estudo.

Na perspectiva da combinação de exercício mais dieta, Giannopoulou et al. (2005), verificou o efeito de um programa de treinamento aeróbio de 14 semanas com três sessões de 60 minutos por semana em intensidade moderada, de maneira isolada e em associação com uma dieta. Ambos os protocolos promoveram redução da inflamação sistêmica, marcada pela redução da PCR. Com um período de intervenção maior, Thompson et al. (2014), encontraram uma redução da inflamação sistêmica, indicada pela redução dos valores de PCR, IL-8 e da Molécula de adesão intercelular solúvel-1 (sICAM-1), após 48 semanas de uma intervenção de cinco sessões de 30 minutos de exercício aeróbio por semana associada a uma dieta calórica controlada.

Alguns estudos não encontraram diferenças significativas para a inflamação sistêmica. Zoppini et al. (2006) não verificaram modificações significativas na PCR e TNF- α após 12 semanas de treinamento aeróbio com duas sessões de 60 minutos em intensidade moderada. Kadoglou et al. (2012), também não encontraram diferenças na PCR após 12 semanas de treinamento resistido com três sessões de 60 minutos em intensidade moderada. O mesmo ocorreu no estudo de Karstoft et al. (2014) onde não foram encontradas alterações significativas na PCR após 16 semanas de treinamento aeróbio contínuo ou intervalado com cinco sessões de 50 minutos por semana em intensidade moderada.

Além de treinamento com exercícios isolados, alguns estudos que envolveram treinamentos combinados ou modalidades diferentes do treinamento aeróbio ou resistido, também não encontraram modificações significativas na inflamação sistêmica de diabéticos. Kang, Ko e Baek (2016) e Praet et al. (2008), não encontram diferença significativa na PCR e no TNF- α após 12 semanas de

treinamento combinado (aeróbio + resistido) ou (resistido +HIIT), com três sessões de 60 minutos e 45 minutos, respectivamente.

Quanto à combinação de exercício e dieta, Kim *et al.* (2014) verificaram se 12 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido) com três sessões de 40 a 50 minutos por semana em intensidade moderada juntamente com uma dieta individualizada poderia modificar a inflamação sistêmica, marcada pela atividade da PCR, chemerin e PAI-1. Novamente a intervenção adotada não modificou esses parâmetros nos diabéticos do estudo. Nessa mesma linha, Snel *et al.* (2011) aplicaram um programa de exercício aeróbio de 16 semanas com quatro sessões de 60 minutos em intensidade moderada juntamente com dieta de restrição calórica. Mais uma vez não foram verificadas diferenças significativas nos marcadores de atividade anti e pró inflamatória (PCR, interferon, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α). Ainda nessa linha, Belalcazar *et al.* (2013) avaliaram se um programa de 48 semanas voltado para mudança no estilo de vida por meio de aumento da prática de atividade física semanal juntamente com a melhora nos hábitos alimentares poderia melhorar a inflamação sistêmica de diabéticos. No entanto, não houve alteração na inflamação, marcado pela atividade da PCR.

Quadro 2. Compilação de estudos encontrados na literatura investigando os efeitos do treinamento físico no estresse oxidativo e inflamação sistêmica em diabéticos tipo 2-

Autor - ano	População	Nível Glicêmico HbA1 _c (%)	Protocolo de treinamento	Variáveis	Resultados com significância estatística (p≤0.05)	
					Supervisionado	Não supervisionado
KRAUSE <i>et al.</i> (2014)	12 diabéticos/obesos Homens Sedentários, 52.8±7 anos Divididos em grupo treinamento supervisionado (n=7) e treinamento supervisionado (n=6)	Supervisionado 7,8±1 Não supervisionado 6,9±1	16 semanas de treinamento aeróbio, 3x/sem, 30 min/sessão, intensidade de 25 a 65% do VO2max.	PCR IL-6 TNF-α Carbolino-p Antioxidantes t-NOx Catalase GSH GSSG GSSG/GSH	Supervisionado ↑ Catalase (1.0 ± 0 para 2.0 ± 0). ↓p-Carbonyl (147 ± 52 para 66± 19)	Não supervisionado ↓p-Carbonyl (141± 56 para 76± 30)
EL-KADER; GARI; EL-DEN, (2013)	50 diabéticos/obesos, Ambos sexos 40 a 55 anos divididos em grupo exercício aeróbico leve (n=25) e exercício aeróbico moderado (n=25)	Aeróbio leve 8,0±2 Aeróbio moderado 7,8±3	12 semanas de treinamento aeróbio leve (55 a 65% da FCM) ou moderado (65 a 75% da FCM), 3x/sem, 30 min/sessão.	TNF-α IL-2 IL-4 IL-6	Exercício Leve ↓TNF-α (5.7±2 para 5.0±1) ↓IL-2 (6.4±2 para 5.8±1) ↓IL-4 (5.8±1 para 4.5±1) ↓IL-6 (8.9±2 para 6.9±2).	Exercício moderado ↓TNF-α (5.5±2 para 4.3±1.2) ↓ IL-2 (8.0±2 para 4.4±2) ↓IL-4 (5.4±2 para 3.4±2) ↓IL-6 (8.9±2 para 5.2±2).

VENOJÄ RVI <i>et al.</i> (2013)	144 homens diabéticos Sedentários Sobrepeso/obesidade 55±1.0 anos 40 a 65 anos Divididos em grupo controle (n=47), caminhada nórdica (n=48) e treinamento resistido (n=49)	NI	12 semanas de treinamento aeróbio (55 a 75% da FCM) ou resistido (50 a 85% de 1RM), 3x/sem, 60 min/sessão	Carbolino-p OPG OPN ORAC MDA LPO	SA	
PITTALU GA <i>et al.</i> (2015)	12 diabéticos Ambos os sexos 62.1 anos 12 homens sedentários Saudáveis 61.7 anos	Diabéticos 6,7±0 Saudáveis 5,5±0	16 semanas de treinamento combinado (<i>calistenia</i> e aeróbio), 3x/sem, 60 min/sessão, 64% a 77% da FCM	GSH/GSSG MDA AA	↑ da GSH/GSSG de (9.2±1 para 10.2±1) ↓MDA (0.039±0,1 para 0.030±0) ↑ AA (50±1 para 52±0)	
GORDO N <i>et al.</i> (2008)	231 diabéticos Ambos os sexos 40 a 75 anos Divididos em grupo <i>hatha yoga</i> (n=77), exercícios convencionais (n=77) e controle (n=77)	NI	24 semanas de exercício combinado (caminhada, flexibilidade, dança, games ativos), a 70% da FCM mais orientação nutricional e treinamento de <i>hatha yoga</i> , 120min/sessão, 8 a 10 na PSE	MDA PLA2 POX SOD Catalase	Exercício ↓MDA (2.3± 0.1 para 1.9 ± 0.1) ↑ SOD (11±0,8 para 13±1,0)	Hatha Yoga ↓MDA (2.4±0 para 1.9±0) ↑ SOD (11±1 para 14±1)
WYCHE RLEY <i>et al.</i> (2008)	29 diabéticos Ambos os sexos Sedentários Sobrepeso/obesos 33 a 62 anos Divididos em grupo dieta (16) e exercício + dieta (n=13)	Dieta 8,1±1 Dieta + exercício 7,5±0	12 semanas de treinamento aeróbico, 4 a 5x/sem, 25 a 60min/sessão, 60 a 80% da FCM mais dieta de restrição calórica	MDA TAS	↓MDA (0.8±0.1 para -0.21±0.0) ↓TAS (1.5 ±0 para 0.02±0)	

ZOPPINI <i>et al.</i> (2006)	16 diabéticos Idosos 66±6 anos Ambos os sexos Sedentários	7,9±1	24 semanas de treinamento aeróbio, 2x/sem, 60min/sessão, 50 a 70% da FCM	PCR TNF- α	SA		
BALDUC CI <i>et al.</i> (2010)	82 diabéticos/síndrome metabólica Ambos os sexos Sobrepeso/obesidade 40 a 75 anos Divididos em grupo controle sedentário (n=20), aconselhamento para fazer exercício aeróbio leve (n=20), aeróbio de alta intensidade (n=20), exercício combinado (aeróbio + resistido) (n=22).	Controle 7,0±1 Aconselhamen to 7,5±1 Aeróbio alta intensidade 7,2±1 Combinado 7,7±1	12 semanas de treinamento aeróbio (leve e alta intensidade), 2x/sem, 60 a 80% da FCM, 60min/sessão ou treinamento combinado 40 min (aeróbio moderado) + 20 min (resistido)	IL-1 IL-6 TNF- α IFN- γ IL-4 IL-10 PCR	Aeróbio leve ↓PCR (12%)	Aeróbio de alta intensidade ↓IL-6 (41%) ↓PCR (28%)	Exercício combinado ↓ IL-1 (41%) ↓IL-6 (59%) ↓TNF- α (44%) ↓IFN (18%) ↓PCR (54%), ↑ IL-4 (47%) ↑ IL-10 (84%)
KANG; KO; BAEK (2016)	16 diabéticas Mulheres Divididas em grupo controle (n=8) e grupo exercício (n=8)	Controle 6,4±0 Exercício 6,4±0	12 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido), 30min, 60% do VO2max + 2 séries, 9 exercícios, 8 a 12 reps, 60 a 80% de 1RM), 3x/sem	PCR	SA		

OLIVEIRA <i>et al.</i> (2012)	48 diabéticos Ambos os sexos, sedentários, divididos em grupo controle (n=12), treinamento aeróbio (n=12), treinamento resistido (12) e treinamento combinado (n=12)	Controle 7,0±1 Aeróbio 7,3±1 Resistido 8,5±2 Combinado 7,6±1	12 semanas de treinamento aeróbio, resistido ou combinado (aeróbio + resistido), 20 a 60min/sessão, dentro do limiar de lactato ou 8 a 12 RM	CAT SOD GSH MDA Sulfidrilas	Aeróbio ↑ SOD ↑ CAT ↑ Sulfidrilas	Resistido SA	Combinado SA
VINETTI <i>et al.</i> (2015)	20 diabéticos Ambos os sexos Sobrepeso 40 a 70 anos Divididos em grupo controle (n=10) e grupo exercício (n=10)	Controle 6,2±1 Exercício 6,2±0	48 semanas de treinamento combinado (aeróbio, flexibilidade e resistência), 140 a 270min/semana	POVPC PGPC	↓POVPC (27,9%) ↓PGPC (31,6%)		
KURBAN <i>et al.</i> (2011)	60 diabéticos Ambos os sexos 53±8 anos Divididos em grupo controle (n=30) e exercício (n=30)	Controle 6,8±1 Exercício 6,9±1	12 semanas de treinamento aeróbio, 3x/sem, 50 min/sessão (10 de aquecimento, 30 de moderado, 10 de vigorosos)	TOS TAS	SA		
CHEN <i>et al.</i> (2010)	104 diabéticos Obesos Ambos os sexos ≥ 40 anos divididos em grupo <i>tai chi chuan</i> (n=48) e dança aeróbia (56)	<i>Tai chi chuan</i> 8,9±3 Dança aeróbia 8,8±4	12 semanas de <i>tai chi chuan</i> , 60 min/sessão + instruções educativas para tratamento da diabetes ou dança aeróbia, 60 min/sessão	MDA PLA2 POX	<i>Tai chi chuan</i> AS	Aeróbio ↓MDA (de 2.5±1 para 2,2±1)	

KARSOF T <i>et al.</i> (2014)	32 diabéticos Ambos os sexos Sedentários Divididos em grupos controle (n=8), treinamento aeróbio contínuo (n=12) e treinamento aeróbio intervalado (n=12)	NI	16 semanas de treinamento aeróbio contínuo ($\geq 55\%$ do VO ₂ max), intervalado (3 min à $\geq 70\%$ + 1 min rec à 40%), 5x/sessão, 60 min/sem	PCR	SA
KIM <i>et al.</i> (2013)	32 diabéticos Ambos os sexos 48±8 anos Sobrepeso/obesos Sedentários divididos em grupos intervenção (n=16), tratamento convencional (n=16)	Intervenção 7,5±1 Tratamento convencional 7,7±1	12 semanas de treinamento combinado (aeróbio + resistido), 3x/semana, 30 a 40 min/sem + dieta programada	PCR Chemerin PAI-1	SA
BELACA ZAR <i>et al.</i> (2013)	1431 diabéticos Ambos os sexos 57±7 anos Sobrepeso/obesidade Divididos em grupo de mudança de estilo de vida para perda de peso (n=602) e educação para controle da diabetes (n=829)	Mudança de estilo de vida 7,3±1 Educação para controle da diabetes 7,3±1	48 semanas de mudança de estilo de vida (175 min/semana + redução da ingestão calórica) ou palestras com indicações para controle do diabetes	PCR	SA

CHOI <i>et al.</i> (2012)	75 diabéticas Mulheres Sedentárias Divididas em grupo controle (n=37) e grupo exercício (n=38)	7,1	12 semanas de exercício aeróbio, 5x/semana, 60 min/sessão, 3,6 a 6 METs	IL-6 PCR	↓ IL-6 (1.3 para 0.8) ↓ PCR (0.9 para 0.7)	
KADOGLU <i>et al.</i> (2012)	52 diabéticos Ambos os sexos 61±2 anos Sobrepeso/obesos Divididos em grupo controle (n=26) e grupo exercício (n=26)	Controle 7.4±0 Exercício 7.5±0	12 semanas de treinamento resistido, 3x/semana, 60 min/sessão, 8 exercícios com 2 a 3 rep em 60 a 80% do RM	PCR	SA	
SNEL <i>et al.</i> (2011)	27 diabéticos Obesos Ambos os sexos Divididos em grupo dieta (15) e dieta com exercício (13) + 54 obesos sem diabetes e 54 sujeitos saudáveis	7.8±0	16 semanas de treinamento aeróbio 4x/sem, 30min/sessão, 70% da capacidade aeróbia máxima + dieta de baixa caloria	PCR IFN- γ IL-1 IL-2 IL-6 IL-8 IL-10 TNF- α	SA	
LUCOTT <i>et al.</i> (2011)	47 diabéticos Obesos Síndrome metabólica Ambos os sexos Divididos em grupo treinamento aeróbio + dieta (n=27) e treinamento combinado + dieta (n=20)	Aeróbio 7.3±2 Combinado 7.9±2	3 semanas de treinamento aeróbio 5x/sem, 30min/sessão, 70% da FCM ou treinamento combinado (15 min de resistido + 25 de aeróbio)	NOx ET-1 FFA TNF- α	Aeróbio ↓ FFA (8,53±1,9 para 7,16±1,9) ↓ TNF- α (9±3,4 para 7±3,5)	Combinado ↑ TNF- α (8,5±7,5 para 10,5±4,5)

PRAET <i>et al.</i> (2008)	11 Diabéticos Homens Sedentários 59±7 anos	7.6±1	12 semanas de treinamento resistido 45 min/sessão (4 exercícios por segmento, 2 a 10 rep, 50 a 60% da RM) + HIIT (4 a 8 estímulos de 30s em 50 a 60% do wMAX)	TNF- α PCR PC	AS	
KADOGL OU <i>et al.</i> (2007)	60 diabéticos Dislipidêmicos Sedentários Ambos os sexos 61±5 anos Sobrepeso/obesos Divididos em grupo controle (n=30) e exercício (n=30)	7.9±1	24 semanas de treinamento aeróbio, 4x/semana, 60 min/sessão, 50 a 75% do VO2pico.	IL-10 IL-18 IL18/IL10 TNF- α PCR	↑ IL-10 (4,14) ↓ IL-18 (120) ↑ IL-18/IL-10 (4) ↓ PCR (-0,19)	
BROKS <i>et al.</i> (2006)	62 diabéticos Ambos os sexos Sobrepeso/ obesos 66±1 anos Divididos em grupo grupo controle (n=31) e grupo exercício (n=31)	Controle 8,7±0 Exercício 8,4±0	16 semanas de treinamento resistido, 5 exercícios, 3 a 8 reps, 60 a 80% de 1RM, 3x/sem, 35 min/sessão	FFA PCR	↓ FFA (656±41 para 572±45) ↓PCR (3.5 para 2.8)	
GIANNO POULO U <i>et al</i> (2005)	33 diabéticas Mulheres obesas e pós menopausadas 50 a 70 anos Dividas em grupo exercício (n=11) dieta + exercício (n=11) e dieta (n=11)	Exercício 6,4±1 Dieta+exercíci o 6,8±0 Dieta 7,3±0	14 semanas de treinamento aeróbio, 3x/sem, 60 min/sessão, 65 a 75% do VO2max	IL-6 TNF- α PCR	↓PCR (todos os grupos)	

JUNG; LEE; PARK (2015)	56 diabéticos Ambos os sexos Divididos em grupo de treinamento Coreano (n=21), treinamento aeróbico (n=18) e educação para o tratamento da diabetes (n=17)	NI	24 semanas de treinamento Coreano (yoga, meditação, palestra) ou treinamento aeróbico (3 a 4x/semana, 30 a 60 min, 12 na escala RPE)	PAI-1 t-PA Cortisol	Treinamento coreano ↓PAI-1 (41±12 para 32±9) ↓ t-PA (0.5±0 para 0.3±0.3) ↓Cortisol (8.3±3 para 5.8±3)	Caminhada ↓PAI-1 (44±21 para 32±11) ↓ t-PA (0.6±0 para 0.3±0) ↓Cortisol (10±4 para 5.8±2)
EL- KADER; AL- JIFFRI; AL- SHREEF (2015)	80 diabéticos Ambos os sexos Obesos 40 a 58 anos Divididos em grupo controle (n=40) e grupo exercício (n=40)	Controle 8,9 Exercício 8,5	12 semanas de exercício aeróbico 3x/semana, 25 a 45 min/sessão, 60 a 70% da FCM	IL-6 IL-8 TNF- α	↓IL-6 (6.8±2 para 5.0±2) ↓IL-8 (14±4 para 12±4) ↓TNF- α (6.1±2 para 4.3±1)	
THOMP SON <i>et</i> <i>al.</i> (2014)	593 diabéticos recentemente diagnosticados Ambos os sexos Sobrepeso/obesidade Divididos em grupo dieta (n=248), grupo exercício + dieta (n=246) e grupo controle (n=99)	Dieta 6,7±1 Dieta+exercíci o 6,7±1	48 semanas de caminhada, 5x/semana, 30 min/sessão + dieta	PCR IL-6 sICAM-1	↓PCR (2.0 para 1.6) ↓IL-6 (2.0 para 1,9) ↓sICAM-1 (241 para 235)	

JORGE <i>et al.</i> (2011)	48 diabéticos Ambos os sexos Sobrepeso/obesidade 30 a 70 anos Divididos em grupo controle (n=12), exercício aeróbio (n=12), resistido (n=12), combinado (n=12)	Controle 7±1 Aeróbio 7,7±2 Resistido 8,2±2 Combinado 7,5±1	12 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 60 min/sessão, limiar de lactato, ou treinamento resistido, 3x/semana (7 exercícios), ou combinado (metade de cada)	PCR IL-6 TNF- α	Aeróbio ↓PCR (14±4 para 13±3)	Resistido ↓PCR (16±2 para 14±1)	Combinado ↓PCR (16±3 para 14±2)
----------------------------------	---	---	--	-----------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

'n' – número de sujeitos, HbA1c – hemoglobina glicada, 'x' – vezes, sem – semana, min – minutos, '/' – por, PCR – proteína C reativa, IL – interleucina, TNF- α – fator de necrose tumoral, t-NOX- Oxido nítrico, GSH- glutationa, GSSG- glutationadissulfeto, FCM- frequência cardíaca máxima, NI – não informado, RM – repetição máxima, OPG- osteoprotegerina, OPN- osteopontina, ORAC- capacidade de absorção de radicais de oxigênio, MDA- malondialdeído, LPO- hidroperóxidos de lípidos, SA- sem alteração, AA – ácido ascórbico, PSE – percepção subjetiva de esforço, PLA2- fosfolipase A2, POX – oxidação proteica, SOD – superóxido dismutase, TAS- estresse antioxidante total, IFN- γ – interferon, rep – repetições, CAT- capacidade oxidante total, POVPC – fosfolipídio (1-palmitoil-2- (5-oxovaleric) -sn glicero-3-fosforilcolina), PGPC – fosfolipídio (1-palmitoil-2-estearoil-sn-glicero-3-fosforilcolina), TOS- estresse oxidativo total, HIIT – treinamento intervalado de alta intensidade, seg – segundos, MCP-1 - monócitos proteína quimiotática 1, ET-1 – Endotelina-1, FFA- ácidos graxos livres, MEETs – equivalente metabólico por segundo, Wmax – potência máxima em watts, PC – Proteína C, t-PA – ativador do plasminogênio tecidual, PAI-1 – inibidor do ativador de plasminogênio, sICAM-1 - molécula de adesão intercelular solúvel-1.

4. MATERIAIS E METODOS

4.1. Caracterização do estudo e amostra

Trata-se de um estudo quantitativo, experimental, clínico, controlado e randomizado. Para o cálculo amostral adotou-se os procedimentos propostos por Beck (2013). A priori, foi adotada uma potência de 0,8, nível de significância de 0,05, coeficiente de correlação de 0,5; correção de não esfericidade de 1; e um tamanho de efeito de 0,25. Estes parâmetros resultaram em um “n” total de 24 sujeitos (12 por grupo), baseado em 2 medidas por grupo (medidas repetidas).

Participaram do estudo 24 diabéticos tipo 2 de ambos os sexos, que foram randomicamente distribuídos em grupo exercício (n=12) e grupo controle (n=12). A randomização foi feita no site www.randimizer.org, estabelecendo dois blocos que alocava os voluntários para os grupo experimental e controle à medida que iam chegando para participar do estudo. A Figura 4 mostra em detalhes o quantitativo de voluntários que participaram de cada etapa do estudo. Após a divulgação em mídias digitais, proximidades de clínicas, hospitais e na própria universidade, 35 voluntários entraram em contato com a equipe de pesquisa e participaram dos procedimentos de triagem. Dos voluntários que participaram dessa triagem, 11 não se encaixaram nos critérios de inclusão e 25 iniciaram o estudo. Destes que iniciaram a intervenção, um abandonou o programa de treinamento por sofrer uma lesão óssea que o impedia de realizar os exercícios e outro foi excluído do grupo controle por iniciar o uso de insulina exógena, totalizando então 23 voluntários (12 no grupo exercício e 11 no grupo controle).



Figura 4. Quantidade de voluntários que participaram do estudo

Neste estudo foram adotados os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico clínico de diabetes tipo 2 há pelo menos 12 meses, idade entre 40 e 65 anos; IMC entre 25 e 35 kg/m², ser insuficientemente ativo, segundo o IPAQ-vc (MATSUDO *et al.*, 2001), estar em tratamento com hipoglicemiante oral, não fazer uso de insulina e não fazer uso crônico de fármacos anti-inflamatórios sistêmicos. Foram excluídos os voluntários que, durante o estudo, modificaram sua terapia medicamentosa hipoglicemiante, iniciaram o uso contínuo de fármacos anti-inflamatórios, sofreram alguma lesão miotendinosa ou óssea, modificaram seus hábitos alimentares e de atividade física, bem como os que não realizaram pelo menos 75% das sessões de treinamento.

4.2. Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPB, sob o protocolo: 0309/15 e CAAE número 45475315.1.0000.5188. Todos os voluntários envolvidos na pesquisa foram informados acerca dos propósitos, riscos e benefícios e solicitados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

4.3. Desenho do Estudo

Conforme representado na Figura 5, os voluntários foram submetidos inicialmente a uma coleta sanguínea, avaliação da composição corporal e do consumo alimentar e por um teste ergoespiométrico. Quarenta e oito horas após essas coletas, iniciou-se o programa de intervenção com 12 semanas de treinamento aeróbio ou controle sedentário. Durante o programa, foram realizadas coletas sanguíneas a cada duas semanas, para análise de glicemia. Uma nova avaliação do consumo alimentar foi realizada na 6ª semana. 48 horas após o término do programa todas as medidas iniciais foram repetidas. Para evitar a influência de alterações da alimentação, típicas de períodos festivos, as coletas foram programadas para que não atravessassem as comemorações de São João, natal e ano novo.

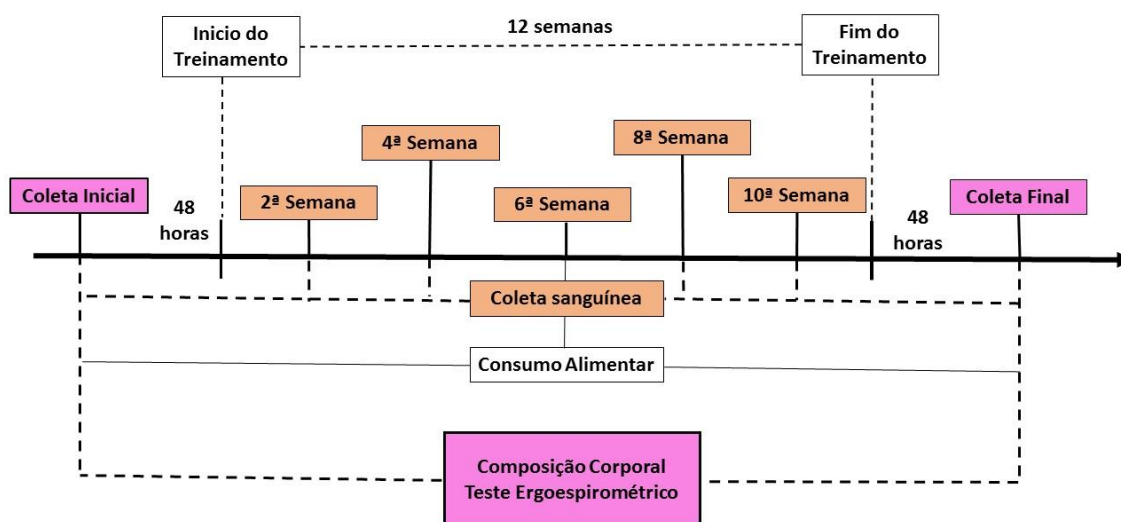


Figura 5. Desenho experimental do estudo

4.3.1. Nível de Atividade Física

O nível de atividade física dos voluntários foi avaliado utilizando uma versão adaptada do questionário internacional de atividade física versão curta (IPAQ-VC). Esse questionário foi aplicado em forma de entrevista onde realizou-se perguntas relacionadas a atividades físicas realizadas pelos sujeitos nos últimos três meses. Este instrumento foi utilizado para confirmar que os sujeitos cumpriam o critério de inclusão de ser sedentários.

4.3.2. Coleta Sanguínea

Após 12 horas de jejum, foram coletados 10 ml de sangue venoso, retirados da veia antecubital de cada voluntário, por um profissional capacitado. Dois ml do sangue total foi misturado a uma solução anticoagulante e armazenado diretamente na geladeira à 4°C, para análise de hemoglobina glicosilada. O restante da amostra foi dividido em dois tubos (com e sem anticoagulante) centrifugado por 15 minutos a 3000 rotações por minuto e o sobrenadante (soro e plasma) foi transferido para microtubos, para posterior análise do perfil glicêmico, perfil lipídico, inflamação sistêmica e estresse oxidativo.

4.3.3. Análises do perfil glicêmico

A glicemia foi determinada em amostras de soro por meio do método enzimático colorimétrico da glicose oxidase proposto por Trinder (1969), em analisador automático Labmax 240 premium, seguindo as recomendações do fabricante (LABTEST, Lagoa Santa-MG, Brasil).

A hemoglobina glicosilada foi analisada pelo teste colorimétrico manual com o hemolisado do sangue total coletado. Para isso, 0,1 ml da amostra foi misturado com 0,5 ml de um agente lisante. Em seguida, 0,02 ml desse combinado foi misturado com 5 ml de água deionizada e lida em espectrofotômetro em uma onda de 415nm. Após isso, 0,1 ml do combinado de sangue e lisante foram colocados em contato com uma resina catiônica, agitados por 5 minutos e centrifugados a 3000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi retirado e lido em um espectrofotômetro sob uma onda de 415nm. Os resultados foram comparados com o reagente padrão da marca Laborclin (Vargem Grande, Paraná).

4.3.4. Análise dos marcadores de estresse oxidativo

A atividade oxidante foi quantificada por meio da reação do ácido tiobarbitúrico (TBARS) com os produtos de decomposição dos hidroperóxidos. Para isso, 250 µl do plasma foram incubados em banho Maria a 37° C por 60 minutos. Em seguida, a amostra foi precipitada com ácido perclórico AA a 35% e centrifugada a 14000 rpm por 20 minutos à 4°C. O sobrenadante foi transferido para novos microtubos onde foi adicionado 400µl de ácido tiobarbitúrico a 0,6% e incubado à 100° C por 60 minutos. Após resfriamento, o material foi lido em espectrofotômetro ultravioleta (Bioespectro, modelo SP-22, Brasil) a um comprimento de onda de 532nm, em temperatura ambiente.

A atividade antioxidante foi quantificada com base na capacidade antioxidante total pelo método do DPPH. O procedimento foi baseado no método descrito por Brand-Williams, Cuvelier e Berset (1995) no qual uma alíquota de 0,006 g de DPPH foi diluída em 50 mL de etanol, mantida sob refrigeração e protegida da luz em um vidro âmbar revestido com papel alumino. Em seguida, 2 ml desse composto foi adicionado a micro tubos revestidos com papel alumínio contendo 0,05 ml de plasma. Cada micro tubo foi agitado em vortex por um tempo de 10 segundos e colocados para descansar a proteção da luz por um período de 30 minutos. Após isso, os micro tubos foram centrifugados a 10.000 rpm em uma temperatura de 20°C por um período de 15 minutos. A mistura foi retirada dos micro tubos e lida em espectrofotômetro a 515 nm, e os resultados serão expressos como atividade antioxidante (%), onde:

$$CAT = 100 - [DPPH \cdot R]_t / [DPPH \cdot R]_B \cdot 100$$

Sendo, $[DPPH \cdot R]_t$ e $[DPPH \cdot R]_B$ a concentração de DPPH• remanescente após 30 minutos, avaliada na amostra (t) e no branco (B) preparado com água destilada.

4.3.5. Análise da inflamação sistêmica

Para a avaliação da inflamação sistêmica foi utilizada os níveis de Proteína C Reativa que foi quantificada por imunoturbidimetria pela técnica ultrasensível em amostras de soro por meio de kits comerciais da marca Labtest (Minas Gerais, Brasil) seguindo as recomendações do fabricante. Para calibração foi utilizado os calibradores da série calibra da Labtest (Calibra Plus PCR-ultra e Calibra Plus Proteína). A absorbância será obtida no analisador automático Labmax 240 premium (Lagoa Santa-MG, Brasil).

4.3.6. Avaliação da composição corporal

Foi feito, inicialmente, uma medida de massa corporal e estatura utilizando uma balança da marca Tanita BF-683W (Rio de Janeiro, Brasil) e um estadiômetro portátil Sanny (São Paulo, Brasil) com precisão de 1 cm e 100 gramas, respectivamente. Em seguida, foi feito um exame de absorimetria de feixe duplo de raios-x (DXA), usando o equipamento modelo Lunar 8743 (Medical Systems Lunar, Madison, EUA). O equipamento realizou escaneamentos transversos do corpo em intervalos de 10 cm, da cabeça aos pés, utilizando aproximadamente seis minutos para a medida completa, onde a dose de radiação recebida foi menor do que 1,0 mRem. A composição corporal foi estimada dividindo o corpo em regiões anatômicas e os resultados foram expressos em percentual (KELLY; BERGER; RICHARDSON, 1998). Foram considerados os dados de massa corporal, percentual de gordura androide, ginoide, total e percentual de massa muscular esquelética estimado pela fórmula de (KIM., *et al* 2012).

4.3.7. Consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado no início, metade e final das 12 semanas por meio do recordatório de 24 horas proposto por Gibson (1990), no intuito de se verificar possíveis modificações no perfil de ingestão de macronutrientes e micronutrientes com potencial antioxidante. Essa avaliação foi realizada durante a primeira, a sexta e a última semana do estudo. Em cada um dos momentos foram aplicados três questionários, dois representativos da alimentação referente aos dias da semana, e um do final de semana. Os dados foram obtidos por meio de uma entrevista feita por um nutricionista previamente capacitado para aplicar o instrumento em um ambiente silencioso e climatizado, estando presente apenas o aplicador e o avaliado. Esse instrumento consiste em definir e quantificar todos os alimentos e bebidas ingeridas no dia anterior ao da entrevista. Os dados obtidos foram analisados no *software* Dietwin (Porto Alegre, Brasil).

4.3.8. Teste Ergoespirométrico

Os voluntários passaram por um teste ergoespirométrico no início e após as 12 semanas do programa para determinação do VO₂max. Inicialmente eles foram esclarecidos sobre todos os procedimentos do teste. Em seguida foi realizado um teste com aplicação de carga crescente em protocolo de rampa em uma esteira ergométrica (Centurion-200 Micromed, Brasília - Brasil), por um médico cardiologista experiente na aplicação desse tipo de teste. As cargas foram ajustadas individualmente para que o teste terminasse sempre entre 8 e 12 minutos. Para controle da intensidade foi utilizado a escala modificada de Borg de 0 e 10, em que os voluntários indicaram a intensidade utilizando as mãos. Os critérios para interrupção do teste seguiram as orientações de Guazzi *et al.* (2012).

Para a mensuração dos gases expirados foi utilizado um medidor de gases Metalyzer 3B – Córtext (Leipzig-Alemanha), associado ao ErgoPC Elite – (Micromed, Brasília - Brasil), onde foram realizadas medidas a cada respiração. As frações expiradas de oxigênio (FEO₂) foram medidas por uma célula eletro-química de resposta rápida e elevada precisão (0,1 Vol.%) e as frações

expiradas de dióxido de carbono (FECO₂) por um analisador ND infravermelho de alta precisão. As variáveis ventilatórias foram registradas instantaneamente e posteriormente calculadas para o tempo médio de 10 segundos.

Todos os testes foram realizados na mesma sala em uma temperatura entre 22° e 24° C, umidade do ar entre 63 e 73% e pressão atmosférica entre 1009 e 1025 hPa. Esses valores foram monitorados e controlados por uma estação meteorológica marca Oregon BAR 208 HGA.

A calibração do medidor de gases foi feita periodicamente com uma seringa de três litros, para empregar o fator de correção que determina o volume respiratório e a calibração dos analisadores com uma mistura gasosa de O₂ (12%), CO₂ (4,99%) e balanceada com nitrogênio (N₂).

4.3.9. Protocolo de Treinamento

Os voluntários participaram de um programa de treinamento aeróbico de 12 semanas, realizados em esteira rolante (Moviment®, modelo LX160I, Brasil) com frequência de três sessões semanais e intensidade progressiva. O protocolo de treinamento seguiu as recomendações básica do ACMS (2011) que sugere exercícios aeróbicos com intensidade entre 50 e 85% da frequência cardíaca máxima, duração de 20 a 60 minutos e frequência semanal de 3 x 5 sessões.

Conforme indicado no Quadro 3, os voluntários passaram por uma semana de adaptação, onde foram realizadas três sessões de 20 minutos de exercício entre 45% e 50% do VO₂max. Após a primeira semana foram incrementados 10 minutos por sessão, a cada semana, até a quinta semana, e a intensidade foi mantida entre 50 a 65% do VO₂max. A partir da quinta semana foi estabelecida uma duração de 60 minutos, que se manteve até o final do programa. Nessa fase a intensidade evoluiu para 65% a 80% do VO₂max. A intensidade foi calculada a partir dos resultados de VO₂máx obtido no teste ergoespirométrico inicial. Todas as sessões foram supervisionadas por estudantes e professores previamente capacitados, e a intensidade das sessões foi ajustada pela frequência cardíaca de treinamento, com base no cálculo proposto por Karvonen, Kentala e Mustala (1957) e pela percepção

subjetiva de esforço (PSE), por meio da escala de 6 a 20 proposta por Borg (BORG, 1982).

Quadro 3. Detalhes do programa de treinamento adotado		
Semana	Tempo da Sessão	Intensidade VO2max (%)
1 ^a	20	45 a 50
2 ^a	30	50 a 60
3 ^a	40	
4 ^a	50	
5 ^a	60	60 a 85
6 ^a		
7 ^a		
8 ^a		
9 ^a		
10 ^a		
11 ^a		
12 ^a		

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram inicialmente testados quanto à normalidade e homogeneidade por meio dos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Aqueles que não apresentaram distribuição paramétrica normal, foram convertidos em $\log^{10}$ para fins de análise. Após isso, foi utilizado o t independente para comparar os resultados iniciais entre os grupos. Foi realizado o teste ANOVA com delineamento misto e post hoc de Bonferroni, para analisar o efeito do treinamento. O tamanho do efeito foi calculado com base no η^2 . Em seguida, conforme a normalidade dos dados, foi realizado um teste de correlação de Person ou Spearman para avaliar a relação entre os valores iniciais da composição corporal e o efeito do exercício nos desfechos avaliados, assim como, entre o efeito do exercício na composição corporal e os desfechos adotados no presente estudo. Após isso, foi realizado uma regressão linear utilizando as variáveis que apresentaram um índice de significância $p < 0,20$. Os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão da média ou mediana (mínimo e máximo), conforme a distribuição dos dados. Foi adotado o nível de confiança de 95% ($p < 0,05$). Todos os procedimentos estatísticos foram realizados utilizando o software IBM SPSS versão 24.0 (Chicago, IL).

5. RESULTADOS

O grupo exercício foi constituído por sete homens e cinco mulheres, enquanto o grupo controle por sete homens e quatro mulheres. Os grupos exercício e controle tinham diagnóstico de diabetes há mais de cinco anos, sendo que 42% e 58% dos voluntários do grupo exercício usavam uma e duas classes de medicação hipoglicemiante, respectivamente, enquanto que para os voluntários do grupo controle este percentual foi de 45% e 63%. Apenas um voluntário do grupo controle usava três classes medicamentosas.

Conforme pode ser visto na Tabela 1, os grupos apresentaram características homogêneas, tanto para as variáveis demográficas, quanto antropométricas, e também para os desfechos investigados no presente estudo (perfil glicêmico, lipídico, estresse oxidativo e inflamação sistêmica). Ambos os grupos iniciaram o estudo nos limites entre sobrepeso e obesidade I, valores de peroxidação lipídica e capacidade antioxidante total dentro da normalidade (VASCONCELOS *et al.*, 2007), capacidade aeróbia fraca (XAVIER *et al.*, 2016), índices mal controlados de glicemia e Hb1ac, acompanhados de valores resistência à insulina normais (SBD, 2016). Quanto aos marcadores do perfil lipídico, os valores médios de colesterol total dos grupos exercício e controle apresentaram-se desejáveis e limítrofes, respectivamente, enquanto que os valores de triglicerídeos se enquadraram na classificação de limítrofe e alto, para grupo exercício e controle, respectivamente (SBC, 2014). A média de LDL e HDL de ambos os grupos apresentou-se desejável e baixa, respectivamente.

Tabela 1. Caracterização clínica da amostra

	Exercício (n=11)	Controle (n=11)	p	IC 95%
Idade (anos)	55±6	55±7	0,90	-6,5 – 5,6
Tempo de DM2	5±3	8±6	0,19	-2,5 – 3,0
VO2max (ml.kg.min)	24,8±5	23,3±5	0,45	-1,3 - 4
Limiar anaeróbio (ml.kg.min)	17,2±3	17,2±4	0,95	-3,2 – 3,1
PCresp (ml.kg.min)	21,8±4	19,5±5	0,23	-6,1 – 1,5
Massa corporal (kg)	78,4±10	72,2±8	0,08	-14 – 1,7
IMC (kg/m ²)	29,2±3	27,7±3	0,14	-3,9 – 1,1
Massa muscular Esquelética (%)	29,9±5	31,3±4	0,53	-3,1 – 1,1
Gordura total (%)	35,1±7	33,2±8	0,57	-8,9 – 5,0
Gordura androide (%)	42,0±7	42,7±8	0,83	-6,2 – 7,6
Gordura ginoide (%)	38,2±9	34,3±9	0,30	-12 – 4,2
Glicemia (mg/dL)	151,5±43	180,8±74	0,39	-24 – 83
Hb1ac (%)	8,78±1	8,74±1,0	0,95	-1,0 – 0,9
Insulina (UI/ml)	11,8±4	10,2±7	0,46	-7,7 – 4,4
HOMA-IR	4,11±1,5	4,19±2,1	0,75	-1,8 – 1,9
MDA (µmol/L)	2,27±1,4	1,80±1,1	0,29	-1,5 – 0,6
CAT (%)	31,1±13	31,6±16	0,64	-13 – 14
PCR us (mg/L)	1,33±1,5	4,91±4,4	0,10	-0,7 – 7,8
CT (mg/dL)	189,3±51	209,2±65	0,36	-29 – 75
TG (mg/dL)	161,3±65	203,9±63	0,26	-15 – 99
LDL (mg/dL)	112,9±41	128,3±54	0,42	-27 – 58
HDL (mg/dL)	41,1±13	40,1±12	0,94	-12 - 10

Dados são média, desvio padrão da média e frequência. DM2 – diabetes mellitus tipo 2, PCresp – Ponto de compensação respiratório, IMC- índice de massa corporal, Hb1Ac – hemoglobina glicosilada, HOMA –IR - *homeostatic model assessment of insulin resistance*, MDA- malondialdeído, CAT – capacidade antioxidante total, PCR- proteína c reativa, CT- colesterol total, TG, triglicerídeos, LDL- lipoproteína de baixa densidade, HDL – lipoproteína de alta densidade, IC – intervalo de confiança.

Na Tabela 2, está descrito o perfil de ingestão de macronutrientes, e micronutrientes com potencial antioxidante do grupo exercício e controle. Os dois grupos iniciaram o estudo com perfil nutricional similar e dentro dos parâmetros considerados normais pelas DRIs (*Dietary Reference Intakes*) segundo os valores de referência da RDA (*Recommended Dietary Allowance*), baseado na ingestão calórica total. No decorrer do estudo, foi observado um aumento significativo na ingestão de vitamina C pelo grupo controle, em relação ao momento inicial. Os demais marcadores do perfil de ingestão de macronutrientes e micronutrientes com potencial antioxidante não se alteraram no decorrer do estudo.

Tabela 2. Comportamento do perfil nutricional durante o estudo

		Exercício (n=11)			Controle (n=11)			p
		Inicial	Meio	Final	Inicial	Meio	Final	
Índice Glicêmico		61,9±39	63,7±36	74,4±51	56,2±36	51,7±35	45,9±22	0,19
Carboidratos	(g)	273,3±76	261,8±79	268,5±89	244,8±86	209,8±41	203,4±54	0,33
	(%)	56,2±7	54,5±6	56,5±6	53,8±8	51,1±5	49,8±11	
Proteínas	(g)	89,2±23	86,9±18	97,9±41	97,7±42	93,9±23	93,7±27	0,58
	(%)	18,8±4	18,8±3	20,0±3	21,2±5	23,0±6	22,5±6	
Gorduras	(g)	53,0±19	56,2±23	51,7±29	49,0±16	48,1±16	51,3±15	0,76
	(%)	24,9±6	26,5±6	23,4±6	24,9±6	25,7±4	27,6±6	
Vitamina A	(mcg)	215 (106–1677)	324 (42–5077)	200 (109–966)	331 (63–10136)	777 (116–1386)	1868 (173–3599)	0,11
Vitamina C	(mg)	115 (40–1401)	116 (21–194)	76 (19–540)	49 (12–2684)	403 (65–1232)	420 (133–4816)*	0,05
Vitamina E	(mg)	4,88±3,6	7,70±8,8	5,60±1,98	4,96±3,1	5,03±3,3	5,08±2,1	0,55
Vitamina B12	(mcg)	1,5 (0–5)	2,4 (0–6)	2,7 (0–5)	1,2 (0–7)	2,1 (0–7)	3,5 (0–7)	0,58
Cobre	(mg)	0,5 (0–2)	0,5 (0–13)	11 (0–3)	1,1(0–0)	1,9 (0–8)	6,3(0–8)	0,84
Zinco	(mg)	11 (4–14)	7,5 (5–15)	7,2 (3–23)	7,7 (3–27)	7,7 (4–21)	5,0 (2–21)	0,98
Cromo	(mcg)	39 (0–51)	37 (10–75)	12 (1–137)	15 (0–75)	20 (4–59)	30 (5–36)	0,85
Selênio	(mcg)	0,06±0,1	0,05±0,1	0,04±0,1	1,18±0,3	0,01±0,0	0,95±0,9	0,12
Betacaroteno	(mcg)	274 (2 – 1136)	126 (14–2444)	140 (15–2768)	89 (7–1341)	307 (23–547)	156 (7–287)	0,78

Dados são mediana (mínimo – máximo) e média ± desvio padrão da média. * - P=0,05 – em comparação com o momento inicial.

O programa de treinamento promoveu um aumento da capacidade aeróbia máxima dos voluntários do grupo exercício. Além disso, eles terminaram o estudo com valores significativamente maiores do que os do grupo controle. Os valores de massa corporal, IMC e percentuais de gordura permaneceram quase que idênticos ao final do estudo em ambos os grupos (TABELA 3).

A glicemia teve uma discreta redução em ambos os grupos, enquanto que a hemoglobina glicosilada permaneceu em valores similares aos iniciais, no final do estudo. O treinamento promoveu um leve aumento na insulina e no índice HOMA, enquanto que uma redução desses marcadores ocorreu no grupo controle, porém sem nenhuma significância estatística em nenhum dos casos (Tabela 3).

Os valores do marcador de peroxidação lipídica (MDA), não se alteraram em nenhum dos grupos. Enquanto isso, foi notada uma redução descritiva da capacidade antioxidante total em ambos os grupos. O programa de treinamento promoveu uma redução de 29% na PCR, mas também sem diferenças significativas em relação ao grupo controle que apresentou valores 12% maiores do que os iniciais (TABELA 3).

Tabela 3. Efeito do programa de treinamento sobre a capacidade aeróbia, composição corporal, perfil glicêmico, estresse oxidativo e inflamação sistêmica de pacientes diabéticos tipo 2

	Exercício (n=11)		Controle (n=11)		p	η^2
	Início	Final	Início	Final		
VO2max (ml.kg.min)	25±5	28±5**	23±5	24±6	0,01	0,60
Massa corporal (kg)	78,4±10	77,9±9	72,2±8	72,9±8	0,61	0,03
IMC (kg/m ²)	29,2±3	29,0±3	27,7±3	29,2±3	0,60	0,02
Gordura						
Total (%)	35,1±7	34,7±8	33,2±8	35,1±7	0,41	0,12
Androide (%)	42,0±7	41,9±8	42,7±8	42,0±7	0,23	0,00
Ginoide (%)	38,2±9	37,4±9	34,3±9	38,2±9	0,38	0,24
Glicemia (mg/dL)	151,5±43	124,4±33	180,8±74	151,5±43	0,78	0,29
Hb1Ac (%)	8,78±1	8,85±1	8,74±1,0	8,78±1	0,46	0,00
Insulina (UI/ml)	11,8±4	11,5±3	10,2±7	11,8±4	0,20	0,02
HOMA-IR	4,11±1,5	3,23±1,1	4,19±2,1	4,11±1,5	0,26	0,21
MDA (μmol/L)	2,27±1,4	2,10±1,0	1,80±1,1	2,27±1,4	0,65	0,01
CAT (%)	31,1±13	29,6±9	31,6±16	31,1±13	0,61	0,01
PCR-us (mg/L)	1,33±1,5	1,07±1,0	4,91±4,4	1,33±1,5	0,39	0,15

Dados são média ± desvio padrão da média ou mediana (mínimo-máximo). IMC – índice de massa corporal, Hb1Ac – hemoglobina glicosilada, HOMA –IR - *homeostatic model assessment of insulin resistance*, MDA- malondialdeído, CAT – capacidade antioxidante total, PCR- proteína c reativa, CT- colesterol total, TG, triglicerídeos, LDL- lipoproteína de baixa densidade, HDL – lipoproteína de alta densidade, PAS – pressão arterial sistólica, PAD -pressão arterial diastólica, **-p≤0,01, η^2 - tamanho do efeito do treinamento no cálculo de Eta².

A glicemia se manteve quase que rigorosamente igual até a segunda semana de treinamento em relação aos valores iniciais, seguido de um discreto aumento na quarta semana. A partir de então, sofreu uma queda de 11% na sexta semana e se manteve nesse patamar até a oitava semana. Entretanto, esta redução não apresentou diferenças significativa em relação aos valores iniciais ($p=0,46$ e $p=0,28$, respectivamente). Após isso, a glicemia sofreu mais uma redução descritiva de 11% na 10ª semana (0,25), ainda sem diferença em relação aos valores iniciais, e um discreto aumento na 12ª semana, concluindo o estudo com valores médios menores que os iniciais. Enquanto isso, a glicemia do grupo controle sofreu uma redução da segunda para a quarta semana, se manteve em valores similares até a sexta semana e sofreu um aumento na oitava semana. Em seguida apresentou uma redução descritiva na 10ª e 12ª semana. No entanto, sem diferença estatística em relação ao comportamento do grupo exercício (Figura 6).

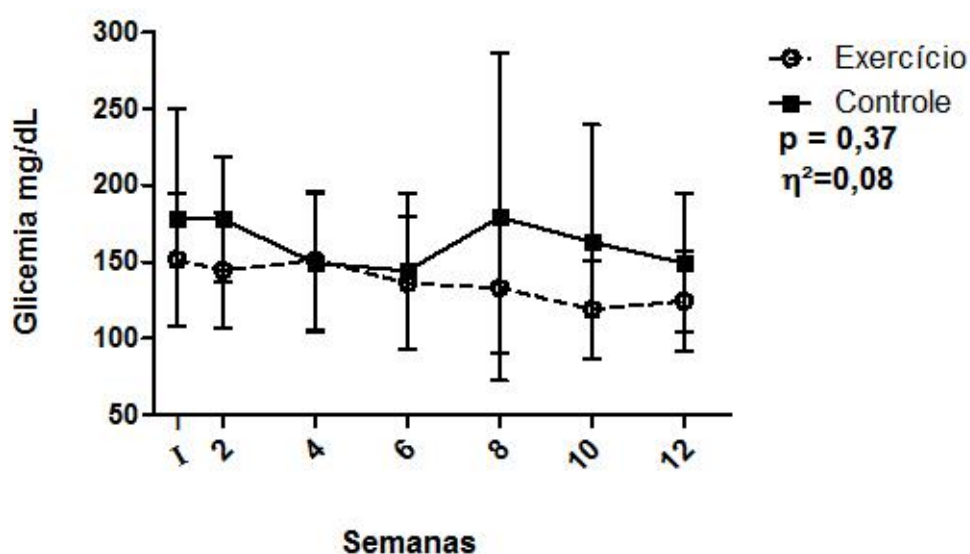


Figura 6. comportamento glicêmico durante o programa de treinamento aeróbio em pacientes diabéticos tipo 2. Os dados são média e desvio padrão da média. p-significância estatística no teste Anova misto, η^2 = tamanho do efeito, I= valores iniciais.

A Tabela 4 apresenta os resultados da correlação feita com o grupo experimental, considerando os valores iniciais de composição corporal e o efeito do exercício nos desfechos avaliados neste estudo. Foi observada apenas uma moderada correlação positiva entre os valores iniciais de massa corporal com a alteração promovida pelo treinamento nos níveis de MDA. As demais variáveis não apresentaram correlações (Tabela 4). A ausência de correlação foi confirmada por análise multivariada (regressão linear), tanto pelo processo de modelagem automática quanto pelo *forward stepwise*, adotando-se as variáveis que apresentaram p valor menor do que 0,20 no teste de correlação. Essa análise mostrou que nenhuma das variáveis foi influenciadora das respostas da glicemia, Hb1ac, insulina e HOMA.

Tabela 4. Correlação entre valores iniciais da composição corporal e as modificações promovidas pelo programa de treinamento nas variáveis glicêmicas, estresse oxidativo e inflamação sistêmica de diabéticos tipo 2

	Δ		Massa Corporal (kg)	IMC (kg/m ²)	Gordura Total (%)	Gordura Androide (%)	Gordura Ginóide (%)
Glicemia (mg/dL)	-25,4	r	0,36	0,39	0,03	0,09	0,10
		p	0,30	0,27	0,92	0,78	0,78
Hb1ac (%)	-0,10	r	0,50	0,32	-0,07	-0,12	-0,00
		p	0,30	0,52	0,89	0,82	0,93
Insulina (UI/ml)	0,38	r	0,58	0,48	0,23	0,51	0,00
		p	0,17	0,26	0,61	0,24	0,98
HOMA-IR	-0,67	r	0,62	0,49	0,09	0,71	-0,14
		p	0,18	0,32	0,86	0,12	0,78
MDA (μmol/L)	-0,16	r	0,62 [#]	0,48	-0,10	0,09	-0,17
		p	0,04	0,13	0,76	0,79	0,60
CAT (%)	-1,45	r	0,04	-0,09	-0,07	-0,12	0,05
		p	0,90	0,78	0,82	0,71	0,86
PCR^s (mg/L)	-0,36	r	0,31	-0,20	-0,71	-0,86	-0,71
		p	0,53	0,70	0,11	0,87	0,11

Dados são média $\pm$ desvio padrão da média. Δ - mudança proporcionada pelo treinamento, r- coeficiente de correlação, MDA – malondialdeído, CAT- capacidade antioxidante total, PCR – proteína c reativa, IMC – índice massa corporal. *p $\leq$ 0,05, &Correlação de Spearman.

A correlação entre as mudanças proporcionadas pelo treinamento nas variáveis de composição corporal e as variáveis de estresse oxidativo e inflamação, estão descritas na Tabela 5. Foi encontrada, apenas, uma correlação negativa e moderada entre a variação na massa corporal e o delta de MDA, indicando que quem obteve maior perda de massa corporal teve menor redução de MDA. Entretanto esta influência da redução da massa corporal no MDA não se manteve na análise multivariada e para as demais variáveis não foram encontradas correlações.

Tabela 5. Correlação entre a variação na composição corporal, nas variáveis glicêmicas, no estresse oxidativo e na inflamação sistêmica promovidas por um programa de treinamento aeróbio em diabéticos tipo 2

			Massa corporal (kg)	IMC (kg/m²)	Gordura Total (%)	Gordura Androide (%)	Gordura Ginoide (%)
	Δ		-0,52	-0,16	-0,38	-0,02	0,78
Glicemia (mg/dL)	-25,4	r	-0,42	-0,42	0,25	0,37	-0,12
		p	0,21	0,22	0,47	0,29	0,73
Hb1ac (%)	-0,10	r	-0,53	-0,51	-0,11	0,36	-0,68
		p	0,27	0,29	0,82	0,49	0,13
Insulina (UI/ml)	0,38	r	-0,43	-0,47	0,03	-0,15	0,50
		p	0,32	0,27	0,94	0,74	0,24
HOMA-IR	-0,67	r	-0,87	-0,87	-0,26	-0,37	0,47
		p	0,02	0,02	0,61	0,47	0,34
MDA (μ mol/L)	-0,16	r	-0,58	-0,55	0,04	0,19	0,09
		p	0,06	0,07	0,90	0,56	0,78
CAT (%)	-1,45	r	0,24	0,25	-0,47	-0,38	-0,25
		p	0,47	0,46	0,14	0,25	0,44
PCR ^{&} (mg/L)	-0,36	r	-0,15	-0,15	0,29	0,86	0,08
		p	0,77	0,77	0,95	0,87	0,87

Dados são média $\pm$ desvio padrão da média. Δ - mudança proporcionada pelo treinamento, r- coeficiente de correlação, MDA – malondialdeído, CAT- capacidade antioxidante total, PCR – proteína c reativa, IMC – índice massa corporal. * $p \leq 0,05$, [&]Correlação de Spearman.

6. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que, a despeito do programa de treinamento ter promovido melhora na capacidade aeróbia, não foi capaz de promover melhora do perfil glicêmico, nem reduzir o estresse oxidativo ou inflamação sistêmica de diabéticos. A composição corporal inicial, bem como as alterações promovidas pelo treinamento nesta variável não se mostraram influenciadores nas respostas glicêmicas ao programa de treinamento

O potencial do treinamento aeróbio para melhora ou controle do perfil glicêmico de diabéticos é algo bem aceito, de modo que programas de exercício são recomendados por diversas instituições médicas e de pesquisa como a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2015), *International Diabetes Federation* (IDF, 2015), e a *American Diabetes Association* (ADA, 2017). Do mesmo modo, revisões de literatura e meta-análises apontam para uma boa capacidade do treinamento físico aeróbio melhorar os parâmetros do perfil glicêmico (AGUIAR *et al.*, 2014; SCHWINGSHACKL *et al.*, 2014; JELLEYMAN *et al.*, 2015).

Apesar deste reconhecimento, o efeito do treinamento nesse parâmetro, não é totalmente consensual, uma vez que, apesar de minoria, é razoável o volume de estudos que não encontraram melhorias em variáveis do perfil glicêmico após programas de treinamento aeróbio (KRAUSE *et al.*, 2014; MORRISON *et al.*, 2014; SCHEEDE-BERGDAHL *et al.*, 2014; YAN *et al.*, 2014; EL-KADER; AL-JIFFRI; AL-SHREEF, 2015; JUNG; LEE; PARK 2015; LEE *et al.*, 2015;), bem como de outras modalidades como treinamento combinado (SACRE *et al.*, 2014; BYRKJELAND *et al.*, 2015; KARJALAINEN *et al.*, 2015; SCREUDER *et al.*, 2015) e HIIT (RUFFINO *et al.*, 2016). Portanto nossos resultados não chegam a ser surpreendentes em relação à literatura prévia sobre este tema.

Considerando esta relativa controvérsia, uma questão relevante para esta linha de investigação é a busca de resposta para resultados tão distintos. Uma possível explicação seria a modificação da alimentação durante o programa de treinamento; no entanto, em nosso estudo esta variável foi minuciosamente controlada por avaliações nutricionais realizadas três vezes

ao longo do estudo, acompanhada de instruções veementes para que os participantes tanto do grupo experimental quanto do controle não modificassem seus hábitos alimentares. Além disso, o cronograma do estudo foi planejado de modo a evitar que a intervenção ocorresse ao longo de períodos festivos culturais, marcados por alterações alimentares (no caso da cultura local, as festas de natal e ano novo e uma festa religiosa que ocorre na metade do ano). Confirmando a eficácia dos nossos procedimentos, as avaliações nutricionais revelaram que não houve alteração no padrão alimentar dos participantes. Logo, esta variável fica excluída como possível interveniente dos nossos resultados. Nos estudos prévios, os autores não deixam claro se houve um controle igualmente criterioso da alimentação dos participantes.

Outro fator que poderia influenciar os resultados seria alguma modificação na medicação dos pacientes durante o programa de treinamento. Durante nosso estudo, os participantes eram questionados a cada 15 dias, na oportunidade em que eram feitas as medidas glicêmicas, se estavam mantendo a medicação. Apenas um voluntário (do grupo controle), informou que o médico havia prescrito outro medicamento, mas isto ocorreu na última semana do estudo e ele atendeu nossa solicitação de esperar o final do estudo antes de mudar sua medicação. Dos estudos prévios, apenas Sacre *et al.* (2014) e Ruffino *et al.* (2017) informaram que acompanharam o uso de medicamentos hipoglicemiantes por parte dos pacientes durante o treinamento, mas sem interferir nesse parâmetro. Enquanto Ruffino *et al.* (2017) não detectaram mudanças no tratamento medicamentoso dos diabéticos, Sacre *et al.* (2017) verificaram que 18% dos pacientes exercitados, aumentaram a dose do hipoglicemiante e 14% reduziram. Nestes dois estudos, o treinamento físico também não promoveu melhoras no perfil glicêmico dos diabéticos, devendo-se considerar, entretanto, que as modalidades de exercício foram HIIT e treinamento combinado (aeróbio + resistido).

Uma falha no protocolo de treinamento também poderia explicar a ausência de alterações nas variáveis analisadas no presente estudo. Entretanto, observamos adesão quase perfeita ao programa de treinamento, uma vez que apenas um participante foi excluído do programa por causa de um incômodo ósteo articular, apenas um participante faltou 5 das 36 sessões de exercícios e dois participantes tiveram duas faltas, dois tiveram apenas uma

falta e os demais não perderam nenhuma sessão. De fato, o aumento altamente significativo da capacidade aeróbia ($p=0,01$), confirma o sucesso do programa de treinamento. Ainda que o programa de treinamento não tenha resultado em redução significativa do perfil glicêmico dos diabéticos, a melhoria da capacidade aeróbia encontrada no presente estudo, é de grande relevância para esta população. É classicamente determinado uma relação entre o nível de atividade física e menores índices de mortalidade por todas as causas (WILLIAMS, 2001; BERLIN e COLDITZ, 1990) e maior longevidade (SHERMAN *et al.*, 2001). Este benefício para a saúde promovido pela atividade física é resultado principalmente de uma melhoria da capacidade cardiorrespiratória dos indivíduos. De fato, estudos indicam Um dos principais fatores ligados a esse benefício promovido pela a atividade física na saúde dos indivíduos é a melhoria da capacidade cardiorrespiratória. De fato, estudos já demonstraram menores índices de mortalidade por todas as causas em indivíduos com maior capacidade cardiorrespiratória (BLAIR *et al.*, 1996; KUJALA *et al.*, 1998), bem como, uma relação inversa entre risco de infarto agudo do miocárdio e a capacidade cardiorrespiratória (LAUKKANEN *et al.*, 1998).

O protocolo com três sessões semanais poderia ser elencado como um fator para explicar a ausência de resultados, mas em outros estudos com esta mesma frequência de treinamento pode ser visto melhoria em algum parâmetro glicêmico (EL-KADER; GARI; EL-DEN, 2013; PITTALUGA *et al.*, 2015; KANG; KO; BAEK, 2016) .

Controladas estas importantes variáveis intervenientes na glicemia, ficou a possibilidade da hipótese de nosso estudo, de que a gordura corporal poderia ser um fator a afetar negativamente a resposta glicêmica ao treinamento físico. Pelo menos até onde sabemos, este foi o primeiro estudo em que esta possibilidade foi investigada. A verificação da hipótese de nosso estudo foi negada pela baixa resposta do perfil glicêmico, do estresse oxidativo e da inflamação ao programa de treinamento. Tomando como exemplos os valores relacionados à glicemia, ocorreu uma alteração de apenas 0,1% na Hb1Ac (*effect size* de 0,00) e 1 UI/ml na insulina (2%, *effect size* de 0,02). Estas variações quase ausentes dificultam uma adequada análise de correlação. Embora a variação na glicemia de 27 mg/dl (11%, *effect size* de 0,24), e no índice HOMA de 0,8 (21%, *effect size* de 0,29), tenham sido maiores, ambas as

alterações foram sem qualquer significância estatística ainda que houvesse sido feito o teste T pareado ($p=0,51$ e $p=0,29$ respectivamente). Portanto este pode ter sido um fator decisivo na ausência de correlação entre a composição corporal e as respostas no perfil glicêmico, estresse oxidativo e inflamação.

De acordo com revisão de estudo originais, dentre 14 estudos em que um programa de treinamento aeróbio resultou em melhoria do perfil glicêmico, cinco deles (35%) foram feitos com obesos, oito com sobrepeso (54%) e um com diabéticos de peso normal (7%). Enquanto isso, dentre 9 estudos nos quais o treinamento físico foi ineficaz para melhorar o perfil glicêmico, cinco foram feitos com obesos (56%), quatro com sobrepeso (44%) e nenhum com diabéticos de peso normal. A ausência de apenas um estudo com diabéticos com peso normal, bem como diferenças nos protocolos de treinamento quanto à modalidade, frequência semanal, intensidade e idade dos participantes torna impossível averiguar a influência da adiposidade nas respostas glicêmicas.

Uma limitação do presente estudo foi o tamanho amostral que ficou levemente abaixo do que foi previamente estabelecido. Quanta a este ponto, deve ser considerado ainda que o teste a posteriori revelou necessidade de um tamanho amostral ainda maior. Entretanto, o estudo foi encerrado e concluído com este número de sujeitos após a percepção de que nem mesmo dobrando o tamanho amostral, haveria perspectiva de redução significativa das variáveis glicêmicas. Além disso, devido à redução, de mesma magnitude, apresentada pelo grupo controle, a diferença estatística entre grupos também não apareceria. A este respeito, notamos uma segunda limitação, que foi o fato de que nossas variáveis não foram capazes de explicar a redução glicêmica encontrada no grupo controle. Quanto a isso, mesmo sendo utilizado o recordatório de 24 horas para realizar um controle minucioso da ingestão nutricional, foi medido com este instrumento apenas a quantidade de carboidratos ingeridos, mas não a qualidade, principalmente em termos de ingestão de carboidratos simples. Finalmente, foi controlada a medicação, mas não foi controlada a aderência cotidiana ao tratamento farmacológico dos voluntários do grupo controle e exercício, respectivamente.

O presente estudo representava uma possibilidade de melhor responder a esta questão, mas a ausência de alterações glicêmicas no grupo treinado impedem o aprofundamento da análise. Quanto a negação da hipótese deste estudo, os dados obtidos nos faz concluir que a adiposidade não é um fator influenciador nas respostas glicêmicas, estresse oxidativo e inflamação ao treinamento físico, mas não nos permite descartar taxativamente esta possibilidade. Para isto, as análises estatísticas precisam ser reproduzidas em estudos futuros nos quais um programa de treinamento resulte em melhoria da condição glicêmica, inflamatória e de estresse oxidativo de diabéticos.

7. CONCLUSÃO

O programa de treinamento aeróbio de 12 semanas melhorou significativamente a capacidade aeróbia de diabéticos com sobrepeso e obesidade, mas sem alterações no perfil glicêmico, estresse oxidativo e inflamação. A adiposidade corporal não se mostrou influenciadora das respostas desses parâmetros.

REFERÊNCIAS

- ADA, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v.40, n.1, 2017.
- AGRAWAL, N. K.; KANT, S. Targeting inflammation in diabetes: newer therapeutic options. **World Journal of Diabetes**, v. 5, n. 5, p. 697–710, 2014.
- AGUIAR, E. J. *et al.* Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 11, n. 1, p. 1 -10, 2014.
- AHIMA, R. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends in Endocrinology and Metabolismo**, v. 11, n. 8, p. 327–332, 2000.
- AHMAD, J. Management of diabetic nephropathy: recent progress and future perspective. **Diabetes & Metabolic Syndrome**: v. 9, n. 4, p. 343–358, 2015.
- ALOSCO, M. L.; GUNSTAD, J. The negative effects of obesity and poor glycemic control on cognitive function: A proposed model for possible mechanisms. **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 6, p. 01-07, 2014.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e prescrição de exercícios. 8a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011.
- ANDRADE-OLIVEIRA, V.; CÂMARA, N. O. S.; MORAES-VIEIRA, P. M. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, n. 1, 2015.
- ASANO, R. Y. Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: a review. **World Journal of Diabetes**, v. 5, n. 5, p. 659-665, 2014.
- ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. **The Lancet**, v. 358, p. 221–229, 2001.
- ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 383, n. 9911, p. 69–82, 2014.
- BALDUCCI, S. *et al.* Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 20, n. 8, p. 608–617, 2010.
- BARBOSA, H. P.; LIMA, S.; SEARA, L. T. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. **Revista de Nutrição**, v. 22, n. 1, p. 113–124, 2009.
- BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.
- BASTARD, P. J. *et al.* Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **European Cytokine Network**, v. 17, p. 4–12, 2006.

- BECK, T. W. The importance of a priori sample size estimation in strength and conditioning research. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 27, n. 8, p. 2323-2337, 2013.
- BELALCAZAR, L. M. et al. Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. **Obesity**, v. 21, n. 5, p. 944–950, 2013.
- BERLIN, J. A.; COLDITZ, G. A. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. **American Journal of Epidemiology**, v. 132, n. 4, p. 612-628, 1990.
- BLAIR, S. N. et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. **JAMA**, v. 276, n. 3, p. 205-210, 1996.
- BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine Science in Sports Exercise**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.
- BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Food Science and Technology Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie**, v. 28, n. 1, p. 25-30, 1995.
- BROOKS, N. et al. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. **International Journal of Medical Sciences**, v. 4, n. 1, p. 19–27, 2006.
- BROWNLEE, M. biology of diabetic complications. **Nature**, v. 414, p. 813–820, 2001.
- BYRKJELAND, R. et al. Effects of exercise training on HbA_{1c} and VO_{2peak} in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a randomised clinical trial. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 12, n. 5, p. 325–333, 2015.
- CALABRO, P., YEH, Obesity, inflammation, and vascular disease. In: Harris R.E. et al. (eds) Inflammation in the pathogenesis of chronic diseases. **Subcellular Biochemistry**, v. 4, p. 64, 2007.
- CHEN, L. et al. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. **International Journal of Endocrinology**, v. 2015, p. 1-9, 2015.
- CHEN, S.C. et al. Effect of t'ai chi exercise on biochemical profiles and oxidative stress indicators in obese patients with type 2 diabetes. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 16, n. 11, p. 1153–1159, 2010.
- CHOI, K. M. et al. Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 10, p. 3751–3758, 2012.
- CRUZAT, V. F. et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo , exercícios físicos e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 5, p. 336–342, 2007.
- DANEMAN, D. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 367, p. 847–858, 2006.

DIXIT, S.; MAIYA, A.; SHASTRY, B. Effect of aerobic exercise on quality of life in population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a single blind, randomized controlled trial. **Quality of Life Research**, v. 23, n. 5, p. 1629–1640, 2014.

DUNMORE, S. J.; BROWN, J. E. P. The role of adipokines in b-cell failure of type 2 diabetes. **Journal of Endocrinology** v. 216, n 1, p 37-45, 2013.

EL-KADER, S. M. A; AM. GARI; EL-DEN, A. S. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients : a randomized clinical trial. **African Health Sciences**, v. 15 n. 4, p. 857–863, 2013.

EL-KADER, S. M. A.; AL-JIFFRI, O. H.; AL-SHREEF, F. M. Aerobic exercises alleviate symptoms of fatigue related to inflammatory cytokines in obese patients with type 2 diabetes . **African Health Sciences**, v. 15, n. 4, p. 1142–1148, 2015.

FARIAS, T. Y. et al. Efectos del entrenamiento y el desentrenamiento físico sobre la hemoglobina glucosilada, la glucemia y el perfil lipídico en diabéticos tipo II. **Nutricion Hospitalaria**, v. 32, n. 4, p. 1729–1734, 2015.

GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129–139, 2010.

GHOSH, S. et al. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications. **Gene**, v. 305, n. 1, p. 27–34, 2003.

GIBSON, R. S. Food consumption of individuals. In: **Principles of nutritional assesement**. New York: Oxford University Press, 1990.

GIANNOPOULOU, I. et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. **Metabolism**, v. 54, n. 7, p. 866–875, 2005.

GORDON, L. A. et al. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 8, n. 21, p. 1–10, 2008.

GREEN, K.; BRAND, M. D.; MURPHY, M. P. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. **Diabetes**, v. 53, n. 1, p. 110-118, 2004.

GUAZZI, M. et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Circulation**, v. 126, n. 18, p. 2261-2274, 2012.

HAMEED, I. et al. Type 2 diabetes mellitus : From a metabolic disorder to an inflammatory condition. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 4, p. 598–612, 2015.

HEILBRONN, L. K. et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 4, p. 1844–1848, 2004.

HUSSEY, S. E.. et al. Exercise increases skeletal muscle GLUT4 gene expression in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Obesity Metabolism**, v. 14, n. 8, p. 768-771, 2012.

IDF, INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. **7^a ed**, 2015.

JAMALUDDIN, M. S. et al. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 165, n. 3, p. 622–632, 2012.

JELLEYMAN, C. et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. **Obesity reviews**, v. 16, n. 11, p. 942-961, 2015.

JORGE, M. L. et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism**, v. 60, n. 9, p. 1244–1252, 2011.

JUNG, H. Y.; LEE, H.; PARK, J. Comparison of the effects of Korean mindfulness-based stress reduction, walking, and patient education in diabetes mellitus. **Nursing and Health Sciences**, v. 17, n. 4, p. 516–525, 2015.

KADOGLU, N. P. et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 14, n. 6, p. 837-843, 2007.

KADOGLU, N. P. et al. The effects of resistance training on ApoB/ApoA-I ratio, Lp(a) and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. **Endocrine**, v. 42, n. 3, p. 561–569, 2012.

KANG, S-J.; KO, K-J.; BAEK, U-H. Effects of 12 weeks combined aerobic and resistance exercise on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients. **The Journal of Physical Therapy Science**, v. 28, n. 1, p. 2088–2093, 2016.

KARJALAINEN, J. J. et al. Effects of physical activity and exercise training on cardiovascular risk in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. 1 2014, p.706-716, 2015.

KARSTOFT, K. et al. Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 57, n. 10, p. 2081–2093, 2014.

KASUMOV, T. et al. Improved insulin sensitivity after exercise training is linked to reduced plasma C14:0 ceramide in obesity and type 2 diabetes. **Obesity**, v. 3, n.10, p. 973-982, 2016

KARVONEN, M. J.; KENTALA, E.; MUSTALA, O. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. **Annales Medicinae Experimentalis Et Biologiae Fenniae**, v. 35, n. 3, p. 307-315, 1957.

KEANE, K. et al. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β cell dysfunction. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 1-15, 2015.

KELLY, T. L.; BERGER, N.; RICHARDSON, T. L. DXA body composition: theory and practice. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 49, n. 5-6, p. 511-513, 1998.

KERMANIZADEH A. et al. The role of intracellular redox imbalance in nanomaterial induced cellular damage and genotoxicity: a review. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 51, n. 3, p. 229–235, 2010.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548–2556, 2004.

KIM, S. H. et al. Effect of lifestyle modification on serum chemerin concentration and its association with insulin sensitivity in overweight and obese adults with type 2 diabetes. **Clinical Endocrinology**, v. 80, n. 6, p. 825–833, 2014.

KIM, J. et al. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 2, p. 378-383, 2002.

KOSCHATE, J. et al. Faster heart rate and muscular oxygen uptake kinetics in type 2 diabetes patients following endurance training. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, v. 41, n. 11, p. 1–37, 2016.

KRAUSE, M. et al. The effects of aerobic exercise training at two different intensities in obesity and type 2 diabetes: implications for oxidative stress, low - grade inflammation and nitric oxide production. **European Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 2, p. 251–260, 2014.

KUJALA, U. M. et al. Relationship of leisure-time physical activity and mortality: the Finnish twin cohort. **JAMA**, v. 279, n. 6, p. 440-444, 1998.

KURBAN, S. et al. Effect of chronic regular exercise on serum ischemia-modified albumin levels and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Endocrine Research**, v. 36, n. 3, p. 116–123, 2011.

LAUDES, M. et al. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. **Hormone and Metabolic Research**, v. 42, n. 4, p. 268-273, 2010.

LAUKKANEN, J. A. et al. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. **Archives of Internal Medicine**, v. 161, n. 6, p. 825-831, 2001.

LEE, S. F. et al. An investigation and comparison of the effectiveness of different exercise programmes in improving glucose metabolism and pancreatic β cell function of type 2 diabetes patients. **International Journal of Clinical Practice**, v. 69, n. 10, p. 1159–1170, 2015.

LEE, S.; KWAK, H.B. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 10, n. 2, p. 54–9, 2014.

LEMOS, E. T. et al. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2012, p.1-15 p. 2012.

LIMA, É. S.; ABDALLA, D. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37, n. 3, p. 293–303, 2001.

LIU, F. et al. Resistin induces insulin resistance, but does not affect glucose output in rat-derived hepatocytes. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 29, n. 1, p. 98–104, 2008.

LOPES, J. P.; OLIVEIRA, S. M.; SOARES FORTUNATO, J. Oxidative stress and its effects on insulin resistance and pancreatic beta-cells dysfunction: relationship with type 2 diabetes mellitus complications. **Acta Medica Portuguesa**, v. 21, n. 3, p. 293–302, 2008.

LUCOTTI, P. et al. Aerobic and resistance training effects compared to aerobic training alone in obese type 2 diabetic patients on diet treatment. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 94, n. 3, p. 395-403, 2011.

MAJZUNOVA, M. et al. Redox signaling in pathophysiology of hypertension. **Journal of Biomedical Science**, v. 20, n. 69, p. 1-10, 2013.

MATÉS, J. M; SÁNCHEZ-JIMÉNE F. M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v 32, p.157-70, 2000

MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAC): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2012.

MELO, L. C. et al. Physical exercise on inflammatory markers in type 2 diabetes patients : a systematic review of randomized controlled trials. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1-10, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes Mellitus. **Caderno de Atenção Básica**, Distrito Federal, Brasília, 2006.

MITRANUN, W. et al. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 24, n. 2, p. 69–76, 2014.

MORRISON, S. et al. Exercise improves gait, reaction time and postural stability in older adults with type 2 diabetes and neuropathy. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 28, n. 5, p. 715–722, 2014.

MOTAHARI-TABARI, N. et al. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. **Global Journal of Health Science**, v. 7, n. 1, p. 115–121, 2014.

NAGAEV I.; SMITH, U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 285, n. 2, p 561-564, 2001.

O'GORMAN, D. J et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 49, n. 12, p. 2983-2992, 2006

OLIVEIRA, V. N. et al. The effect of different training programs on antioxidant status , oxidative stress , and metabolic control in type 2 diabetes. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, v. 37, n. 2 p. 334–344, 2012.

- OSAMA, A. J.; SHEHAB, Abd El- Kader Psychological wellbeing and biochemical modulation in response to weight loss in obese type 2 diabetes patients. **African Health Sciences**, v. 15, n. 2, p. 503–512, 2015.
- PAQUOT, N.; TAPPY, L. Les adipocytokines: lien entre obesite, diabete de type 2 et atherosclerose? **Revue Médicale de Liège**, v. 60, n. 5–6, p. 369–373, 2005.
- PARK, S.Y.; LEE, I.H. Effects on training and detraining on physical function, control of diabetes and anthropometrics in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 31, n. 2, p. 83–88, 2015.
- PEPPA, M.; URIBARRI, J.; VLASSARA, H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. **Clinical Diabetes**, v. 21, n. 4, p. 186–187, 2003.
- PINHO, R. A. et al. Doença arterial coronariana, exercício físico e estresse oxidativo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 549–555, 2010.
- PITTALUGA, M. et al. Physical exercise and redox balance in type 2 diabetics : effects of moderate training on biomarkers of oxidative stress and DNA damage evaluated through comet assay. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 1–7, 2015.
- PIYA, M. K.; MCTERNAN, P. G.; KUMAR, S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. **Journal of Endocrinology**, v. 216, n. 1, p. T1-T15, 2013.
- POWERS, S.; JACKSON, M. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 4, p. 1243–1276, 2008.
- PRAET, S. F. E. et al. Long-standing, insulin-treated type 2 diabetes patients with complications respond well to short-term resistance and interval exercise training. **European Journal of Endocrinology**, v. 158, n. 2, p. 163–172, 2008.
- RADAK, Z. et al. Exercise, oxidative stress and hormesis. **Ageing Research Reviews**, v. 7, n. 1, p. 34–42, 2008.
- RETNAKARAN, R.; ZINMAN, B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. **The Lancet**, v. 371, n. 9626, p. 1790–1799, 2008.
- RUFFINO, J. S. et al. A comparison of the health benefits of reduced-exertion high-intensity interval training (REHIT) and moderate-intensity walking in type 2 diabetes patients. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, v. 42, n. 2, p. 202–208, 2016.
- SACRE, J. W. et al. A six-month exercise intervention in subclinical diabetic heart disease: Effects on exercise capacity, autonomic and myocardial function. **Metabolism**, v. 63, n. 9, p. 1104–1114, 2014.
- SAISHO, Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 10, p. 18381–18406, 2014.

- SCHEEDE-BERGDahl, C. et al. Exercise-induced regulation of matrix metalloproteinases in the skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 11, n. 5, p. 324–334, 2014.
- SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, n. 4, p. 308–316, 2004.
- SCHREIBER, A. K.; Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 432–444, 2015.
- SCHREUDER, T. H. A. et al. Combined aerobic and resistance exercise training decreases peripheral but not central artery wall thickness in subjects with type 2 diabetes. **European Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 2, p. 317–326, 2014.
- SCHWINGSHACKL, L. et al. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. **Diabetologia**, v.57, p.1789-1797, 2014.
- SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **XII Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo, 2015.
- SHENG, C. H. et al. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. **Endocrine**, v. 33, n. 2, p. 135–143, 2008.
- SHERMAN, S. E. et al. Does exercise reduce mortality rates in the elderly? Experience from the Framingham Heart Study. **American Heart Journal**, v. 128, n. 5, p. 965-972, 1994.
- SIGAL, R. J. et al. Physical activity and diabetes. **Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense**, v. 76, n. 3, p. 85–88, 2005.
- SIMMONS, K. M. et al. Type 1 diabetes: a predictable disease. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 380–390, 2015.
- SNEL, M. et al. Immediate and long-term effects of addition of exercise to a 16-week very low calorie diet on low-grade inflammation in obese, insulin-dependent type 2 diabetic patients. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n. 12, p. 3104–3111, 2011.
- STOFKOVA, A. Involvement of caspase-9 but not caspase-8 in the anti-apoptotic effects of estradiol and 4-OH-Estradiol in MCF-7 human breast cancer cells. **Endocrine Regulations**, v. 45, n. 1, p. 3–8, 2011.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). 7ª Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial, **São Paulo**, 2014.
- SUH, S. et al. Effects of Resistance Training and Aerobic Exercise on Insulin Sensitivity in Overweight Korean Adolescents: A Controlled Randomized Trial. **Diabetes Metabolism Journal**, v. 35, n. 4 p. 418–426, 2011.
- TANGVARASITTICHA, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 456–480, 2015.

- TESFAYE, S.; BOULTON, A. J. M.; DICKENSON, A. H. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 36, n. 9, p. 2456–2465, 2013.
- THOMPSON, D. et al. Effect of diet or diet plus physical activity versus usual care on inflammatory markers in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the early ACTivity In Diabetes (ACTID) randomized, controlled trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 3, p. e000828, 2014.
- TOKMAKIDIS, S. P. et al. Training, detraining, and retraining effects on glycemic control and physical fitness in women with type 2 diabetes. **Hormone and Metabolic Research**, v. 46, n. 13, p. 974-979, 2014.
- TRINDER, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 6, n. 1, p. 24-27, 1969.
- TSIOTRA, P. C. et al. Peripheral mononuclear cell resistin mRNA expression is increased in type 2 diabetic women. **Mediators of Inflammation**, v. 1, p. 1–8, 2008.
- VASCONCELOS, S. M. L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323–1338, 2007.
- VENOJÄRVI, M. et al. 12 Weeks' aerobic and resistance training without dietary intervention did not influence oxidative stress but aerobic training decreased atherogenic index in middle-aged men with impaired glucose regulation. **Food and Chemical Toxicology**, v. 61, p. 127–135, 2013.
- VINETTI, G. et al. Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Scientific Reports**, v. 5, p. 1–7, 2015.
- XAVIER, H. T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.
- WANG, J. et al. Association of rs12255372 in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. **Brazilian Journal of Medicine Biology Research**, v. 46, n. 4 p. 382–393, 2013.
- WANG, P. et al. Diabetes mellitus—advances and challenges in human β -cell proliferation. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 4, p. 201–212, 2015.
- WILLIAMS, P. T. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 5, p. 754, 2001.
- WILMORE, J. H. COSTILL, D. L e KENNEY, W. L. **Fisiologia do esporte e do exercício**. Editora Manole, São Paulo, 2001.
- WYCHERLEY, T. P. et al. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 10, n. 11, p. 1062–1073, 2008.

YAN, H. et al. Effect of Aerobic Training on Glucose Control and Blood Pressure in T2DDM East African Males. **ISRN endocrinology**, v. 2014, p. 864897, 2014.

YAZDI, F. T.; CLEE, S. M.; MEYRE, D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. **PeerJ**, v. 3, p. e856, 2015.

ZANUSO, S. et al. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. **Acta Diabetologica**, v. 47, n. 1, p. 15–22, 2010.

ZEPHY, D.; AHMAD, J. Type 2 diabetes mellitus: role of melatonin and oxidative stress. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 9, n. 2, p. 127–131, 2015.

ZOPPINI, G. et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 16, n. 8, p. 543–549, 2006.

ANEXOS

Anexo A- Certidão de Aprovação do Comitê de Ética

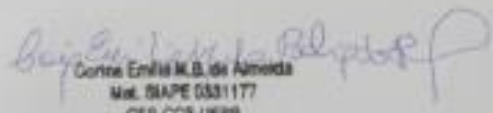


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 3ª Reunião realizada no dia 28/04/2016, o Projeto de pesquisa intitulado: **"EFEITO DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL, PERFIL GLICÊMICO, PRESSÃO, PROCESSO INFLAMATÓRIO E ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS TIPO 2"**, do pesquisador Alexandre Sérgio Silva. Prot. nº 0309/15. CAAE: 45475315.1.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.


Corina Emilia M.B. de Almeida
Mat. BAPE 0331177
CEP-CCS-UFPB

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba
Campus I – Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa – PB
☎ (81) 3236-7791 – E-mail: etica@ccs.ufpb.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – Ficha de Triagem



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
LABORATÓRIO DE ESTUDOS DO TREINAMENTO FÍSICO
APLICADO AO DESEMPENHO E À SAÚDE



Ficha de Triagem

____/____/____

IDENTIFICAÇÃO								
NOME				IDADE		SEXO	M	F
ENDEREÇO								
FONE			CLIN. DE TRATAMENTO					

HISTÓRICO DE DOENÇAS							
1.	Possui algum tipo de doença?						
	Diabetes T1		Diabetes T2		Obesidade		Hipertensão
	Outras						
2.	Há quanto tempo você descobriu que tem essa (s) doença(s)?						
3.	Faz uso de medicamentos?			SIM		NÃO	
	Quais:	Hipoglicemiante		Insulina		Anti hipertensivos	
	Anti inflamatórios		Outros				
NOME (S)							

HÁBITOS											
1.	Fuma?		SIM		NÃO	2.	Bebe?		SIM		NÃO
3.	Faz dieta nutricional?				SIM		NÃO				
4.	Faz exercícios físicos?				SIM		NÃO				
Quantos dias na semana?					Quanto tempo por dia?						

RESULTADOS E MEDIDAS							
1.	MASSA CORPORAL				2.	ESTATURA	
3.	IMC			4.	GLICOSE		
5.	CINTURA			6.	QUADRIL		
7.	PRESSÃO ARTERIAL				8.	F. CARDÍACA	

APÊNDICE B – Ficha de acompanhamento do treino

[illegible]

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre o efeito do exercício físico sobre o perfil glicêmico, processo inflamatório e estresse oxidativo em indivíduos diabéticos tipo 2 e está sendo desenvolvida por Valter Azevedo Pereira, docente do curso de educação física da Universidade Federal da Paraíba, e aluno de doutorado do programa associado de pós graduação em educação física UPE-UFPB sob a orientação do Prof. Dr. Alexandre Sérgio Silva. Os objetivos do estudo são avaliar os níveis de glicemia, hemoglobina glicada e HOMA de sujeitos com diabetes tipo 2 durante período de treinamento; Investigar o efeito do treinamento em marcadores anti e pró oxidante CAT e MDA em indivíduos com diabetes tipo 2; Determinar o efeito do treinamento nos marcadores inflamatórios PCR, alfa glicoproteína e TNF- α em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2; Determinar o efeito do treinamento físico na pressão arterial de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2; Avaliar os efeitos de um período de treinamento físico na composição corporal de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2; Correlacionar as alterações promovidas pelo treinamento no perfil glicêmico, inflamação e estresse oxidativo com as alterações ocorridas na gordura corporal. A finalidade deste trabalho é contribuir para saber como um programa de treinamento físico de 12 semanas podem melhorar a saúde de indivíduos com diabetes tipo 2.

Solicitamos a sua colaboração para realizar três sessões semanais de exercício físico aeróbico (caminhada / corrida) em esteira ou na pista de atletismo da UFPB com acompanhamento de pesquisadores experientes. Solicitamos também a sua permissão para realização de coletas periódicas de 15 dias durante as 12 semanas com medidas de composição corporal sendo medidas de peso e altura e um teste de feixes de raio x de dupla energia (DEXA) no início e no final do estudo. Coletas sanguíneas como aquelas realizadas em exames laboratoriais. Aplicações de questionários para avaliar

sua alimentação e sua atividade física serão feitas quinzenalmente, juntamente com uma monitoração da sua pressão arterial por 24 horas.

A medida de DEXA é uma espécie de raio X destes convencionais, sendo que esse raio X faz uma fotografia não somente dos seus ossos, mas também de sua gordura. Uma vantagem este aparelho é que não emite material radioativo como no caso dos raios X. Portanto, os riscos destes procedimentos são bastante pequenos. Pode ocorrer apenas algum desconforto, mas somente pelo fato de que os procedimentos de DEXA leva em torno de 30 minutos, nos quais você deverá permanecer deitado.

A medida da pressão arterial por 24 horas é feita por um aparelho que ficará fixado em sua cintura por um cinto que realizará medidas a cada 15 minutos durante o dia e a cada 30 minutos durante o sono. Para isso solicitamos que durante essas medidas você fique o mais imóvel possível como em uma aferição de pressão arterial feita em postos de saúde.

A coleta sanguínea pode oferecer algum desconforto pelo fato da introdução da agulha em sua veia e pode eventualmente deixar seu braço um pouco roxo e dolorido. Mas essa coleta será feita por um técnico experiente para garantir ainda mais a sua segurança. Enquanto isso, existem riscos para o treinamento físico que são aqueles aos quais estão expostos qualquer pessoa que pratica caminhadas ou corridas. São eles: lesões nos seus músculos ou articulações e algum episódio cardiovascular como aumento de pressão arterial, dores no peito ou acidentes vasculares. Tudo isso será minimizado pelo fato de que você só iniciará os treinamentos depois de liberação médica e todos os seus treinamentos são individualmente supervisionados por alunos e profissionais de Educação Física, que estarão atentos e lhe perguntando sobre qualquer sintoma que você possa estar sentindo durante os treinos

Solicitamos ainda sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos científicos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome e seus dados pessoais serão mantidos em total sigilo. Considerando os efeitos benéficos do exercício físico na saúde de diabéticos mostrados em outros estudos, sua participação neste projeto não implicará em nenhum risco adicional em relação à sua saúde e sua rotina cotidiana.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o (a) senhor (a) não é obrigado (a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador (a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano.

Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

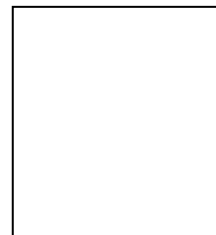
Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido (a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor entrar em contato com o pesquisador:

Pesquisador Responsável: **Valter Azevedo Pereira**

Telefone: **(83) 9979-8161**

Email: **valtera@ccs.ufpb.br**



Assinatura do Participante da pesquisa

Assinatura do Pesquisador Responsável