



**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS- GRADUAÇÃO EM
EDUCAÇÃO FÍSICA UPE/UFPB**



DOUGLAS CAVALCANTE SILVA

**EFEITOS DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO AERÓBIO SOBRE O
BALANÇO REDOX E OS PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA EM
DIABÉTICOS TIPO 2**

DOUGLAS CAVALCANTE SILVA

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO AERÓBIO SOBRE O
BALANÇO REDOX E OS PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA EM
DIABÉTICOS TIPO 2

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa Associado de Pós-Graduação em Educação Física UPE/UFPB como requisito para obtenção do título de mestre em Educação Física.

Área de concentração: Saúde, Desempenho e Movimento Humano

Linha de pesquisa: Exercício Físico na Saúde e na Doença

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Sérgio Silva

João Pessoa - 2019

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586e Silva, Douglas Cavalcante.

Efeitos de um programa de treinamento aeróbio sobre o balanço redox e os produtos finais de glicação avançada em diabéticos tipo 2 / Douglas Cavalcante Silva. - João Pessoa, 2019.

62 f.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. exercício físico. 2. saúde. 3. diabetes mellitus. I.
Título

UFPB/BC

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

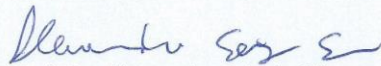
A Dissertação **Efeitos de um Programa de Treinamento Aeróbio Sobre o Balanço Redox e os Produtos Finais de Glicação Avançada em Diabéticos Tipo 2.**

Elaborada por Douglas Cavalcante Silva

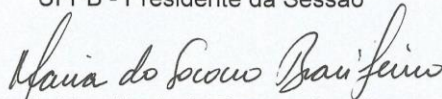
Foi julgada pelos membros da Comissão Examinadora e aprovada para obtenção do título de MESTRE EM EDUCAÇÃO FÍSICA na Área de Concentração: Saúde, Desempenho e Movimento Humano.

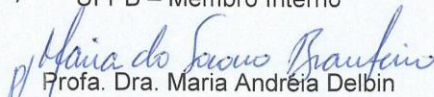
Data: 19 de junho de 2019

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Alexandre Sérgio Silva
UFPB - Presidente da Sessão


Prof.ª. Dra. Maria do Socorro Brasileiro
UFPB – Membro Interno


Prof.ª. Dra. Maria Andréia Delbin
UNICAMP – Membro Externo

Dedicatória

A todos que, de alguma forma, me ajudaram a chegar até aqui

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais (Adelia e Domingos), que lutaram as mais difíceis batalhas para que meus sonhos pudessem ser realizados;

A minha família por todo apoio que me deram durante minha vida e minha jornada;

A minhas amigas de luta (Ana Paula e Stephanney) que estiveram ao meu lado durante todos os momentos, bons e ruins, desse mestrado, me apoiando, me ajudando, me xingando (quando necessário) e se tornando especiais na minha vida;

Ao professor Alexandre Sérgio, por toda orientação;

Ao “team diabetes” (André, Rogério, Eder, Elijackson, Milena, Vanessa Montenegro, Vanessa Miranda e Valter) pelo excelente trabalho em equipe, no qual fez possível essa dissertação;

Ao professor Valter Azevedo, por ter me adotado como “filho” durante essa jornada acadêmica e ter me dado muito apoio em muitos aspectos;

Aos colegas do laboratório de estudos do treinamento físico aplicado ao desempenho e à saúde (LETFADS), por todo apoio científico e todos os ensinamentos durante minha vida acadêmica;

Aos voluntários participantes da pesquisa pela disposição e pela paciência de participar deste trabalho;

Aos funcionários da clínica diagnóstica, aqui representados no nome de Cleide, pelo auxílio na coleta de dados;

A professora coordenadora Socorro Brasileiro, pelo acolhimento, carinho e conselhos durante o mestrado;

Ao funcionário do programa de pós-graduação em educação física, Ricardo, por ser um excelente profissional e se preocupar verdadeiramente com os problemas de todos os alunos, inclusive os meus;

As professoras da banca Andréia e Socorro Brasileiro, por dedicar seu trabalho para melhorar essa dissertação;

Aos cardiologistas Romulo Leal e Valério do Nascimento, por auxiliar na realização dos testes ergoespiométricos;

Ao meu amigo Francisco Junior do laboratório de fisiologia, pela parceria nas coletas de dados e análises;

Aos meus colegas de mestrado e doutorado do PAPGEF, pela força durante a disciplina;

Ao meu amigo Reabias Andrade, pelo apoio técnico e o trabalho conjunto durante os processos das seleções que fizemos;

Aos professores das disciplinas que cursei por todos os ensinamentos;

A FAPESQ/CAPES pelo apoio financeiro;

Epígrafe

“O segredo do sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder o entusiasmo”

Wiston Churchill

RESUMO

As complicações micro e macrovasculares da diabetes são resultados do potente estresse oxidativo e do aumento da concentração de produtos finais de glicação avançada. O treinamento físico, por outro lado, tem a capacidade de reduzir o estresse oxidativo em diabéticos, mas o efeito sobre os AGEs ainda é incipiente. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito de um programa de treinamento aeróbio de 12 semanas sobre o balanço redox e os AGEs em voluntários diabéticos tipo 2. Dezenove voluntários diabéticos tipo 2 insuficientemente ativos, com idade média de $51,7 \pm 3,2$ anos, e diagnóstico há $5,1 \pm 3,2$ anos, foram randomicamente divididos em grupo exercício ($n=10$) e grupo controle ($n=9$). Durante 12 semanas os voluntários do grupo exercício participaram de três sessões semanais de treinamento em esteira com volume progressivo (20 a 60 minutos) e intensidade moderada (entre o limiar aeróbio e ponto de compensação respiratório), enquanto os voluntários do grupo controle permaneceram sem participar de exercícios físicos durante esse mesmo período. Antes e após o programa de intervenção os participantes foram submetidos a um teste ergoespiométrico para determinação da capacidade aeróbia (VO_{2pico}), bem como foram realizadas coletas sanguíneas para dosagem da glicemia em jejum (10 a 12 horas), hemoglobina glicosilada (HbA1c), N ϵ -carboximetilisina (CML), malondialdeído (MDA) e capacidade antioxidante total (CAOT). Durante a primeira, sexta e última semana do programa foram aplicados recordatórios alimentares de 24h a fim de acompanhar o comportamento alimentar dos voluntários diabéticos durante a intervenção. Os dados foram analisados estatisticamente por meio do teste ANOVA two way (tempo x grupo) para medidas repetidas, com cálculo do tamanho do efeito de ETA^2 (n^2). Adicionalmente, foi realizada análise da variabilidade interindividual, para detectar os respondedores a partir do cálculo do erro típico. O programa de treinamento promoveu um aumento de 18% na capacidade aeróbia, porém sem diferença estatisticamente significativa ($23,6 \pm 5,0$ para $27,9 \pm 7,4$ ml/kg/min, $p=0,264$, $n^2=0,093$). A média da glicemia não se alterou estatisticamente após o programa de treinamento (145 ± 31 para 130 ± 28 mg/dl, $p=0,731$, $n^2=0,031$), e nenhum voluntário se mostrou respondedor. Do mesmo modo a HbA1c não sofreu alterações significativas ($9,2 \pm 0,7$ para $8,9 \pm 0,9$ %, $p=0,665$, $n^2=0,015$), mas individualmente sete voluntários tiveram menores valores e foram considerados respondedores. O programa de treinamento também não teve efeito significativo sobre as médias das variáveis dos desfechos principais, CML (1585 ± 58 para 1585 ± 57 ng/ml, $p=0,396$, $n^2=0,048$), MDA ($3,0 \pm 1,0$ para $3,6 \pm 0,8$ μ mol/L, $p=0,667$, $n^2=0,010$) e CAOT ($21,4 \pm 11$ para $17,3 \pm 1$, $p=0,396$, $n^2=0,158$), e individualmente, apenas em CAOT houveram respondedores. Concluimos que o programa de treinamento não foi efetivo para causar melhoria na capacidade aeróbia e no perfil glicêmico, e, conseqüentemente não promoveu alterações nas concentrações de CML, MDA e CAOT nos voluntários diabéticos tipo 2.

Palavras chave: exercício físico, saúde, diabetes mellitus

Abstract

Micro and macrovascular diabetes complications are resulted of great oxidative stress and increase of advanced glycation end products (AGEs). On the other hand, training have capacity to reduce oxidative stress in diabetics, but the effect in AGEs is incipient. The aim of this study was to evaluate the effect of 12 weeks of an aerobic training program on redox balance and AGES in type 2 diabetics volunteers. Nineteen type 2 diabetics volunteers, sedentary, 51.7 ± 3.2 years old, and diabetics onset for 5.1 ± 3.2 years, were randomly divided in exercise group ($n=10$) and control ($n=9$). For 12 weeks, volunteers of exercise group participated of three weekly sessions of treadmill exercise with progressive volume (20 to 60 minutes) and moderate intensity (between threshold 1 and 2), while volunteers of control group remained without exercise during the same period. Before and after intervention program the participants were submitted to ergoespirometric test to determine cardiorespiratory fitness (VO_{2max}), as well as were performed blood collection to evaluate fasting glucose, hemoglobin glycated (A1c), N ϵ -carboximetilisina (CML), malondiadehyde (MDA) and total antioxidant capacity (TAC). For first, middle and last were applied 24 hours dietary recall to evaluated food behavior during the intervention. Data were statically analyzed by repeated measures two-way ANOVA test (time x group), with effect size calculation of ETA^2 . Additionally, was performed interindividual variability analysis to determinate the responders by typical error calculation. Training program promoted descriptive increase of 18% in cardiorespiratory fitness, but without statistical difference (23.6 ± 5.0 para 27.9 ± 7.4 ml/kg/min, $p=0.264$ $n^2=0,093$). The mean of fasting glucose did not change statically after training program (145 ± 31 para 130 ± 28 mg/dl, $p=0,731$, $n^2=0,031$), and no one volunteer was considered responder. In the same mode, the A1c did not suffered significative alterations ($9,2 \pm 0,7$ para $8,9 \pm 0,9$ %, $p=0,665$, $n^2=0,015$), but individually seven volunteers had minor values and was considered responders. Training program does not had significative effect in mean of main outcomes evaluated too, CML (1585 ± 58 para 1585 ± 57 ng/ml, $p=0.396$, $n^2=0,048$), MDA (3.0 ± 1.0 para 3.6 ± 0.8 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.667$, $n^2=0,010$) e TAC (21.4 ± 11 para 17.3 ± 11 $p=0.396$, $n^2=0,158$), and individually, just in TAC there were responders. We concluded that training program did not was effective to promote improvement in cardiorespiratory fitness and glycemic profile, and consequently did not promote alterations on CML, MDA e TAC concentrations in type 2 diabetics volunteers.

Keywords: exercise, health, diabetes mellitus

Sumário

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1. GERAL	12
2.2. ESPECÍFICOS	12
3. REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1. DIABETES E DANOS AOS ÓRGÃOS ALVO.....	13
3.2. AGEs E SUAS INFLUÊNCIAS NOS DANOS AOS ÓRGÃOS ALVO	14
3.3. MECANISMOS DE DEFESA CONTRA A AÇÃO DOS AGEs	18
3.4. INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO NOS AGEs E SEUS RECEPTORES	20
4. PROCEDIMENTOS METODOLOGICOS	30
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA	30
4.2. QUESTÕES ÉTICAS.....	30
4.3. AMOSTRA.....	30
4.4. DIVULGAÇÃO E RECRUTAMENTO	31
4.5. RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO	32
4.6. DESENHO DO ESTUDO.....	33
4.6.1. Entrevistas quinzenais.....	34
4.6.2. Coleta Sanguínea e análises bioquímicas.....	34
4.6.3. Teste ergoespirométrico	35
4.6.4. Recordatório alimentar	37
4.6.5. Programa de treinamento	37
5. RESULTADOS	41
6. DISCUSSÃO	48
7. CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54

1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é uma doença com importantes índices de prevalência no mundo e no Brasil. Dados da organização mundial da saúde apontam que, no mundo, cerca de 8,5% dos adultos acima de 18 anos são acometidos por diabetes (OMS, 2016). No Brasil, essa taxa é de 6,2% de adultos diabéticos (SBD, 2017). Soma-se a esta importante prevalência, índices de mortalidade que indicam 1,5 milhões de mortes por ano no mundo e 674 mil no Brasil (IDF, 2015; BRASIL, 2014).

A mortalidade em pacientes diabéticos ocorre pelo fato de que esta doença provoca danos às estruturas de órgãos alvo do corpo, em nível celular e molecular, sendo as artérias e nervos os mais acometidos (KEANEL *et al.*, 2015). A consequência disso é o desenvolvimento de distúrbios microvasculares e macrovasculares da diabetes, resultando inicialmente em aumento da pressão arterial, dislipidemia e aterogênese, e podendo progredir para enfermidades tais como hipertensão, aterosclerose, neuropatias e nefropatias (FAN, 2017). De fato, evidências indicam prevalência de 29% de neuropatia (BANSAL *et al.*, 2014), 39% de nefropatia (PARVING *et al.*, 2006), 60% de hipertensão (MATHEUS *et al.*, 2013) e 75% de aterosclerose (GORAYA *et al.*, 2002) em adultos diabéticos.

Os danos aos órgãos alvos na diabetes são resultado principalmente da condição de estresse oxidativo (TANGVARASITTICHAJ, 2015). Essa condição oxidativa é causada por um aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio com consequente redução na capacidade antioxidante (GREEN; BRAND; MURPHY, 2004). Como resultados, diabéticos são acometidos por modificações irreversíveis em biomoléculas e degradação de membranas celulares dos órgãos alvo (KEANEL *et al.*, 2015). Além do estresse oxidativo, a alta inflamação sistêmica participa do processo degenerativo dos tecidos alvo (MATHEUS *et al.*, 2013; AGRAWAL; KANT, 2014; HAMEED *et al.*, 2015).

Outro mecanismo pelo qual a diabetes provoca danos aos órgãos alvo é por meio de aumento nos níveis de produtos finais de glicação avançada que são conhecidos como AGEs (*Advanced Glycation End Products*) (SINGH *et al.*, 2001). AGEs são moléculas complexas e heterogêneas que são produzidas a partir de um processo avançado de glicação não enzimática de algumas moléculas do organismo (SINGH *et al.*, 2001; BARBOSA, H. P.; LIMA; SEARA, 2009).

Os AGEs contribuem com os danos celulares de maneira indireta por meio de mecanismos que estimulam o aumento do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica (PRASAD, 2014) e de maneira direta modificando os processos de transcrição do DNA por meio da ligação com seu receptor RAGE, resultando em auto degradação celular (VLASSARA; STRIKER, 2011; WAUTIER; GUILLAUSSÉAU; WAUTIER, 2017).

Por outro lado, os mecanismos de defesa conhecidos contra os AGEs envolvem a ação dos receptores sRAGE e AGER1. Estes receptores desempenham um fator competitivo contra a ligação AGE-RAGE (WAUTIER; GUILLAUSSÉAU; WAUTIER, 2017). O receptor sRAGE trata-se de uma isoforma solúvel do receptor RAGE que atua no plasma como sequestrador do AGEs circulantes (PRASAD, 2014). Já AGER1, fica localizado na própria célula e tem a capacidade de capturar e degradar os AGEs antes que ele se ligue com o receptor RAGE (VLASSARA; STRIKER, 2011).

Se por um lado a diabetes provoca diversas modificações moleculares que causam degradação tecidual, por outro, o treinamento físico pode contribuir como protetor contra danos aos órgãos alvo promovidos pela doença, reduzindo o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica. De fato, estudos de revisão e meta-análises tem confirmado esses benefícios (CODELLA *et al.*, 2015; MELO *et al.*, 2017; PESTA; RODEN, 2017).

Enquanto isso, o efeito do treinamento físico sobre os produtos finais de glicação avançada é algo pouco explorado em diabéticos. Em modelo animal encontrou-se menores níveis de AGEs e RAGE em ratos diabéticos tipo 1 (DELBIN *et al.*, 2012). Já em humanos diabéticos tipo 2, foi observado redução de AGEs após um programa de treinamento resistido (RUSSELL *et al.*, 2017) e aumento de sRAGE após treinamento aeróbio (CHOI *et al.*, 2012) em diabéticos tipo 2.

Portanto, considerando a importância da redução de parâmetros diretamente ligados as principais complicações da diabetes, bem como, a pouca quantidade de estudos avaliando o efeito do treinamento físico sobre os AGEs. É interessante confirmar se o treinamento pode influenciar na melhoria desse marcador.

Nessa perspectiva, este estudo será designado para testar as hipóteses de que 12 semanas de treinamento aeróbio moderado promove alterações no balanço redox e reduz os níveis séricos de AGEs e em voluntários diabéticos tipo 2.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Avaliar os efeitos de um programa de treinamento aeróbio de 12 semanas sob o balanço redox e os níveis séricos de AGEs em voluntários diabéticos tipo 2.

2.2. ESPECÍFICOS

- Analisar os níveis de glicemia e hemoglobina glicosilada antes e após o programa
- Verificar a peroxidação lipídica e capacidade antioxidante total antes e após as 12 semanas de intervenção;
- Determinar os níveis de CML antes e após o programa de intervenção;
- Correlacionar os efeitos do treinamento aeróbio nos níveis de CML com os efeitos nos marcadores de estresse oxidativo.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. DIABETES E DANOS AOS ÓRGÃOS ALVO

Segundo a *international diabetes Federation* (2015), diabetes mellitus é uma condição crônica caracterizada por insuficiência na produção ou ação do hormônio insulina. A deficiência na produção é característica da diabetes tipo 1, onde há uma redução na produção de insulina pelo pâncreas (ADA, 2019). A deficiência na ação, ocorre principalmente na diabetes tipo 2, onde um conjunto de fatores atuam dificultando ação da insulina (SBD, 2017).

O quadro de escassez do hormônio insulina na diabetes tipo 1 é resultante de uma autodegradação das ilhotas produtoras desse hormônio no pâncreas (ATKINSON; EISENBARTH, 2001). Esta autodegradação é uma consequência de fatores genéticos que desencadeiam uma ação autoimune anormal para destruição das células β do pâncreas, resultando em perda total de sua função na produção de insulina (SIMMONS *et al.*, 2015). Os mecanismos que estimulam essa autodestruição ainda são pouco conhecidos, mas Atkinson, Eisenbarth e Michels (2014) sugerem que um combinado de deficiências funcionais na medula óssea, no timo, no sistema imune e na própria célula β , atuam conjuntamente para o desenvolvimento fisiopatológico da diabetes tipo 1.

Enquanto isso, a diabetes tipo 2 é resultado de variações genéticas (GAULTON, 2017) combinadas com fatores ambientais, que atuam diretamente, ou influenciam os próprios fatores genéticos (ZANUSO *et al.*, 2017). Embora ainda não esteja bem esclarecido o grau da influência das variações genéticas no surgimento da diabetes tipo 2 (WANG *et al.*, 2013), alguns estudos encontraram importantes associações entre algumas variações específicas e o risco de desenvolvimento desta doença (YATES *et al.*, 2015; LUNA; CRISTINA; SANCHEZ, 2016; GARCÍA-CHAPA *et al.*, 2017). Neste tipo de diabetes, a ação da insulina torna-se deficiente pois a via de sinalização da insulina é afetada (CAMPOREZ; ALMEIDA; MARÇAL, 2013). Essa alteração inclui principalmente redução da atividade dos substratos do receptor de insulina (IRS) (ABDUL-GHANI; DEFRONZO, 2010), mas também problemas nos demais sinalizadores dessa via (SONG *et al.*, 1999), bem como no translocamento dos transportadores de glicose (GLUTs) (ZISMAN *et al.*, 2000).

Independentemente do tipo, a principal característica da diabetes é a hiperglicemia crônica (SBD, 2017). Altas concentrações de glicemia no organismo são capazes de desencadear modificações em mecanismos intracelulares que resultam na liberação de produtos finais de glicação avançada, espécies reativas de oxigênio e citocinas pró inflamatórias (TANGVARASITTICHA, 2015). Estas substâncias tem o potencial de modificar a composição de muitas células do organismo, causando como consequência, danos ao DNA (PINHO *et al.*, 2010), destruição de membranas celulares, por meio da peroxidação lipídica (LIMA; ABDALLA, 2001), apoptose e necrose celular (MATÉS; SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, 2000).

No diabético, esse processo degenerativo atinge com mais abundância alguns tecidos específicos, provocando o conhecido processo de danos aos órgãos alvo (SINGH *et al.*, 2001). Os órgãos mais acometidos são os vasos (sanguíneos e renais), a retina e o tecido nervoso periférico (AHMAD, 2015). Desse modo, complicações como hipertensão arterial, aterosclerose, nefropatia, neuropatia e retinopatia têm uma importante prevalência entre diabéticos (GORAYA *et al.*, 2002; PARVING *et al.*, 2006; MATHEUS *et al.*, 2013; BANSAL *et al.*, 2014), assim como são as principais causas de morte nessa população (FAN, 2017).

3.2. AGEs E SUAS INFLUÊNCIAS NOS DANOS AOS ÓRGÃOS ALVO

AGEs fazem parte de um conjunto heterogêneo de moléculas altamente oxidativas que possuem características bioquímicas e eletroquímicas semelhantes (BARBOSA, *et al.*, 2016). Estima-se que haja alguns AGEs ainda não explorados, porém, existe um apanhado de AGEs já identificados e utilizados em estudos na literatura, a figura 1 apresenta esses AGEs.

Os AGEs são formados a partir de um processo complexo de glicação não enzimática que resultam em um reengajamento da estrutura bioquímica de algumas proteínas e lipídios (GOLDIN *et al.*, 2006). Este processo depende em muito da presença de glicose, e por esse motivo, ele é diretamente influenciado pela hiperglicemia diabética (BROWNLEE, 2001). Nessa perspectiva, as altas concentrações de glicoses a nível plasmático e celular influenciam a produção de AGEs por meio da reação de Mailard, via da proteína quinase c (PKC) e via do poliol.

Conforme mostrado na figura 1, a hiperglicemia diabética provoca um aumento da produção de AGEs pela reação de Mailard, que faz com que os aminoácidos, glicose e lipídeos presentes nos alimentos sejam convertidos em um composto conhecido como base de Schiff, por meio de uma série de reações durante o processo de digestão (GOLDIN *et al.*, 2006). Após essa conversão, as bases de Schiff podem se tornar novamente aminoácidos, glicose e lipídeos, ou então, em casos de alta concentração de glicose no organismo, podem ser transformadas em produtos de Amadori (OTT *et al.*, 2014). Se convertidos em produtos de Amadori, compostos α -dicarbonílicos são liberados, sendo esses compostos importantes precursores dos AGEs no organismo (BARBOSA, 2016).

Além dessa alteração, a hiperglicemia provoca também o aumento da atividade da via da PKC e do poliol, nas quais resultam em maior liberação de substâncias precursoras de AGEs. A via da PKC é influenciada pela hiperglicemia, pois a alta solitação de transportadores de glicose faz com que esta via de transdução de sinal seja hiperativada e conseqüentemente libere mais metilglioxal (MG), o qual é um importante precursor de AGEs no organismo. Enquanto isso, o aumento da via do poliol desencadeia a formação de AGEs por um complexo processo de conversão da glicose em frutose-3-fosfoquinase, fazendo com que, no final do processo, substâncias como glioxal e metilglioxal (MG) sejam liberadas (Ott *et al.*, 2014).

Adicionalmente, o aumento da atividade na via do poliol faz com que haja uma redução da enzima NAD⁺ em NADH, sendo essa uma enzima chave no processo do estresse oxidativo. O aumento do estresse oxidativo, por sua vez, promove um aumento da liberação de espécies carbonílicas reativas tais como o malondialdeído (MDA), o 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) e o MG, sendo estas também importantes precursoras de AGEs no organismo.

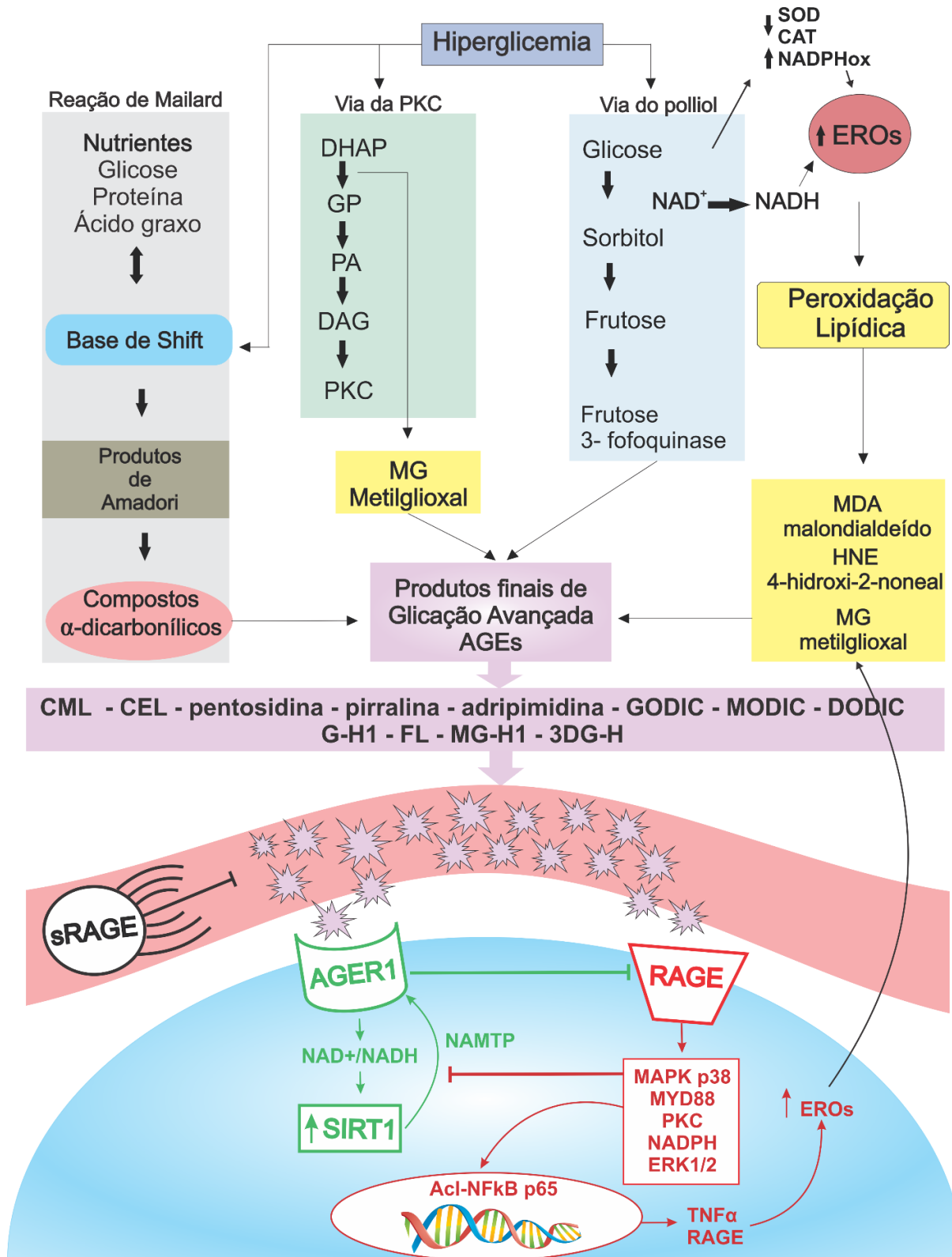


Figura 1. Mecanismos de produção, ação e defesa dos produtos finais de glicação avançada provocada pela hiperglicemia diabética. CAT- catalase, EROS – espécies reativas de oxigênio, CML - N ϵ -carboximetililisina, CEL – carboxietililisina, GODIC – condensação cruzada entre lisina-arginina-glioxal, MODIC – condensação cruzada entre lisina-arginina-metilglioxal, DODIC- condensação cruzada entre lisina-arginina-3-metilglioxal, G-H1- isômero de imidazolona derivado de metilglioxal e resíduos de arginina, FL – frutossilisina, MG-H1- isômero de imidazolona derivado de metilglioxal e resíduos de arginina, 3DG-H – isômero de imidazolona derivado de 3-desoxiglicossina e resíduos de arginina. Fonte: Adaptado de Ott *et al.*, (2014), Barbosa *et al.*, (2016) e Vlassara e Striker, (2011).

Este conjunto de modificações contribuem para o aumento nos níveis de AGEs em pacientes diabéticos. Este fato pode ser comprovado por estudos que encontraram maiores concentrações de AGEs em diabéticos quando comparados com normoglicêmicos. Nesta linha, Han *et al.*, (2007) avaliaram os níveis de MG em um grupo jovem de indivíduos com diabetes tipo 1, e verificaram que os diabéticos apresentaram quase o dobro de MG em relação a normoglicêmicos. Enquanto isso, Kong *et al.*, (2014), mostrou que pacientes com recente diagnóstico de diabetes tipo 2, apresentaram maiores níveis de MG do que normoglicêmicos da mesma idade. Adicionalmente, um estudo realizado por Tam *et al.*, (2011) mostrou que pacientes diabéticos tipo 2, apresentaram maiores níveis de AGEs do que pacientes saudáveis.

Esse quadro de níveis aumentados de produtos finais de glicação avançada se torna um problema para o diabético, pois as evidências têm apontado que os AGEs têm uma importante contribuição no processo de danos aos órgãos alvo e conseqüentemente nas complicações microvasculares e macrovasculares da diabetes (GENUTH *et al.*, 2014).

A participação dos produtos finais de glicação avançada no processo de danos aos órgãos alvo envolve o aumento da liberação de substâncias pró oxidantes e pró inflamatórias. Esse processo inicia-se a partir da ligação dos AGEs com seus receptores RAGE, TLR4 e EGFR, sendo o mais atuante o receptor RAGE (BIERHAUS *et al.*, 2001). RAGE é um receptor membro da superfamília de imunoglobulinas de moléculas da superfície celular (HUDSON *et al.*, 2005). Vlassara; Striker, (2011), destacam, em um estudo de revisão, que a ligação AGE-RAGE dispara uma cascata de reações que gera liberação de substâncias que aumentam o estresse oxidativo, incluindo a NADPH oxidase. Além disso, essa ligação promove modificações no processo de transcrição, via NFκB, fazendo com seja liberado fatores de necrose tumoral (TNF- α) e interleucinas pró inflamatórias (IL-6 e IL-8), aumentando assim a inflamação sistêmica (GOLDIN *et al.*, 2006). Esse processo pode ser observado na figura 1.

Estes fenômenos explicam a participação dos AGEs nos danos micro e macrovasculares presentes na diabetes que explicam a retinopatia, nefropatia, infarto, hipertensão e AVC e neuropatia. Pensando nessa premissa Karachalias *et al* (2003) verificaram aumento da concentração de AGEs na retina, nos rins, no nervo ciático, e em células plasmáticas de ratos que passaram por procedimento de diabetes

induzida. Enquanto isso, estudos com humanos têm verificado importantes correlações entre níveis de AGEs ou de seus precursores com aumento de marcadores de danos renais (LU, J. *et al.*, 2011; BEISSWENGER *et al.*, 2013), aumento de incidente cardiovascular e de morte por todas as causas (NIN *et al.*, 2010) aumento da pressão arterial (OGAWA *et al.*, 2010) e declínio neurocognitivo (BEERI *et al.*, 2011)

3.3. MECANISMOS DE DEFESA CONTRA A AÇÃO DOS AGEs

Os mecanismos conhecidos contra a ação dos AGEs são seus próprios receptores (VLASSARA; STRIKER, 2011), mais precisamente os receptores sRAGE e AGER1. Esta ação protetora por parte destes receptores ocorre em diferentes níveis no organismo, sendo a atuação de sRAGE a nível circulatório (extracelular) e o receptor AGER1 atuando na própria célula. A figura 1 apresenta a ação dos receptores para proteção da ação dos AGEs.

O receptor sRAGE é uma isoforma solúvel do receptor RAGE, produzido a partir de uma clivagem proteolítica de RAGE (GEROLDI, DIEGO; FALCONE; EMANUELE, 2006). Esse receptor está presente no plasma e atua como um sequestrador dos AGEs circulantes, competindo diretamente com a ligação AGE-RAGE (PRASAD, 2014). Nesse contexto, Geroldi; Falcone; Emanuele, (2006) apontam que altas concentrações séricas de sRAGE podem ser um indicador de condição de saúde. Nessa perspectiva, (GEROLDI, D *et al.*, 2006) encontraram maiores níveis de sRAGE em indivíduos saudáveis com idade superior a 100 anos em comparação com jovens saudáveis e pacientes cardíacos, indicando uma relação entre sRAGE e a longevidade.

Altas concentrações séricas de sRAGE também podem ser encontradas em diabéticos, porém, devido aos elevados níveis de AGEs, a ação benéfica desse receptor é suprimida. Prasad (2014) explica que o aumento da produção de sRAGE pelo organismo é um mecanismo compensatório às altas concentrações de AGEs. De fato, estudos tem encontrado maiores concentrações de sRAGE em diabéticos (CHALLIER, 2005; TAM *et al.*, 2011) e correlações positivas entre os AGEs e os níveis de sRAGE (NAKAMURA *et al.*, 2008; THOMAS *et al.*, 2015). Uma possível explicação para esse aumento conjunto é que os altos níveis de AGEs e de espécies reativas de oxigênio estimulam a produção de matrizes de metaloproteinases (MMPs), que são

mediadoras da clivagem proteolítica da produção de sRAGE no organismo (YONEKURA *et al.*, 2003; PRASAD, 2014).

AGER1 é uma proteína transmembranar do tipo 1 cuja função principal é de sequestrar e degradar os AGEs (VLASSARA; STRIKER, 2011). Seu mecanismo de ação para degradação dos AGEs inicia a partir de estímulos para aumento da atividade da sirtuina 1 (SIRT1). Tem sido mostrado que além da degradação, esse mecanismo pode inibir a ligação AGE-RAGE (LU, *et al.*, 2004; CAI, *et al.*, 2010), reduzir do estresse oxidativo e inflamação causado pelo AGES, e aumentar os níveis de adiponectina (URIBARRI *et al.*, 2011).

Entretanto, o mecanismo de ação do AGER1 é reduzido na diabetes, uma vez que a atividade de SIRT1 é suprimida pelas as condições de estresse oxidativo e inflamação sistêmica da diabetes (URIBARRI *et al.*, 2011; VLASSARA; STRIKER, 2011; LIANG; KUME; KOYA, 2016). Nessa perspectiva, um estudo com células de indivíduos saudáveis e indivíduos com síndrome metabólica, verificou menor expressão do gene da SIRT1 nas células dos pacientes com síndrome metabólica, assim como menor concentração dessa enzima após injeção de glicose nas células dos indivíduos normoglicêmicos (KREUTZENBERG *et al.*, 2010).

Os estudos que confirmaram a ação benéfica dos receptores sRAGE e AGER1, quanto aos parâmetros de danos aos órgãos alvo, encontraram importantes resultados. Para sRAGE foi verificado redução do estresse oxidativo em modelo animal diabético tipo 1 com steptozotocina (KISLINGER *et al.*, 2001) e do dano arterial, associado ao aumento dos níveis de sRAGE em ratos geneticamente modificados para hiperexpressar RAGE (SAKAGUCHI *et al.*, 2003). Em estudo com humanos, Choi *et al.*, (2012) encontraram associação entre aumento de sRAGE e a redução da inflamação sistêmica em pacientes diabéticos tipo 2 (CHOI *et al.*, 2012). Do mesmo modo, para AGER1 alguns estudos com cultura celular verificaram associação entre o aumento dos níveis deste receptor e a redução dos níveis de AGEs em células renais de ratos idosos e diabéticos (CAI, *et al.*, 2008), bem como da inflamação sistêmica celular de ratos normoglicêmicos (LU, *et al.*, 2004). Foi encontrado também uma relação entre o aumento da sensibilidade a insulina e aumento dos níveis de AGER1 em humanos diabéticos tipo 2 (URIBARRI *et al.*, 2011) e do aumento de AGER1 e a redução do estresse oxidativo em células endoteliais humanas (CAI, *et al.*, 2010). Nestes estudos com sRAGE e AGER1 os animais e humanos foram

submetidos a procedimentos farmacológicos e nutricionais designados para aumento desses receptores.

3.4. INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO NOS AGEs E SEUS RECEPTORES

Considerando os efeitos danosos dos AGEs em conjunto com seu receptor RAGE, bem como, os benefícios do aumento dos níveis dos receptores sRAGE e AGER1, estudos têm sido designados para avaliar o efeito do treinamento físico sobre esses parâmetros em modelo animal e humano, com e sem diabetes. Dentro desta perspectiva, o quadro 2, apresenta um apanhado destes estudos.

Foram encontrados quatro estudos em modelo animal, avaliando o efeito do treinamento físico sobre os produtos finais de glicação avançada, dos quais verificaram redução desse marcador, seja em modelo diabético ou normoglicêmico. Dentre os estudos com modelo diabético, Delbin *et al.*,(2012) aplicaram um protocolo de oito semanas de treinamento aeróbio em esteira, com frequência de cinco sessões por semana e volume e intensidade progressiva, em ratos diabéticos tipo 1. Nesse estudo foi verificado menores concentrações de Nε-carboxietilisina (CML) no plasma dos ratos que foram treinados em comparação com os ratos diabéticos sedentários. Além disso, nesse mesmo estudo foi verificado menores níveis do receptor RAGE nos ratos treinados. Um efeito similar foi encontrado em ratos não diabéticos no estudo de Gu *et al.*, (2014), onde foi verificado menores níveis de CML, Metilgloxal (MG) e RAGE após um protocolo de oito semanas de treinamento aeróbio em esteira, também com intensidade e duração progressiva.

Nos estudos com modelo experimental sem diabetes, Wright *et al.*, (2014), aplicaram um protocolo de nove semanas de treinamento aeróbio intervalado em esteira, com cinco sessões semanais, de 40 a 60 minutos e seis a oito estímulos de 10 minutos, com dois minutos de intervalo entre eles. Foram verificados menores níveis totais de AGEs nos ratos do grupo treinado em relação ao controle sedentário. Com um período um pouco maior de treinamento físico, Boor *et al.*, (2009) encontraram menores níveis totais de AGEs e de CML, tanto no plasma como no tecido renal, de ratos obesos normoglicêmicos após 10 semanas de treinamento

aeróbico em esteira, com cinco sessões de 30 à 60 minutos e velocidade entre 5 e 20 metros por minuto.

Embora tenha sido encontrado quatro estudos onde foi avaliado o efeito do treinamento físico sobre os produtos finais de glicação avançada e de alguns dos seus receptores, não foram encontrados estudos avaliando o efeito do treinamento sobre os receptores de efeito protetor sRAGE e AGER1. Entretanto, dois estudos em modelo animal têm mostrado um efeito interessante sobre a atividade da SIRT1, que é a principal enzima da cascata de reação do receptor AGER1 (OLIVEIRA *et al.*, 2014; KOO *et al.*, 2017). Em um deles, Oliveira *et al.*, (2014) aplicaram dois programas de treinamento aeróbico de 12 semanas, com cinco sessões semanais de 50 minutos, sendo um com uma velocidade de 0,8 km/h e outro com uma velocidade de 1,2 km/h, em ratos jovens e de meia idade. Foi encontrado uma maior atividade de SIRT1 no grupo que treinou a 0,8 km/h tanto nos ratos jovens como nos de meia idade em comparação aos ratos do grupo controle. Esse efeito foi ainda maior no grupo que treinou à 1,2 km/h, nos ratos jovens e de meia idade. Enquanto isso, Koo *et al.*, (2017) demonstraram que um protocolo de 48 semanas de treinamento aeróbico em esteira, com cinco sessões de 10 à 60 minutos e intensidade entre 10 e 12 m/min, promoveu aumento significativo da atividade da SIRT1 em ratos com Alzheimer.

O volume de estudos com humanos diabéticos é também pequeno, limitado a três investigações, das quais duas verificaram um efeito benéfico do treinamento físico e outra mostrou um resultado contrário. Russell *et al.*, (2017) avaliou o efeito de um programa de seis semanas de treinamento resistido, com três sessões de 60 minutos por semana e intensidade moderada, em diabéticos tipo 2. Verificou-se menores níveis totais de AGEs, tanto em jejum como duas horas após a ingestão de glicose (teste de glicemia pós prandial). Choi *et al.*, (2012) encontraram um aumento dos níveis de sRAGE em mulheres diabéticas pós menopausadas após 12 semanas de treinamento aeróbico, com cinco sessões de 60 minutos por semana em intensidade moderada. Entretanto, um recente estudo de Farinha *et al.*, (2018) verificou uma redução dos níveis de sRAGE após 10 semanas de treinamento, em três diferentes protocolos, sendo eles HIIT, treinamento de força e HIIT + treinamento de força com diabéticos tipo 1. Os autores creditam este resultado negativo ao fato do tipo de diabetes que foi estudo (tipo 1).

Nesta mesma perspectiva, sete estudos com indivíduos não diabéticos encontraram melhoria nesses parâmetros após protocolos com treinamento físico isolado ou em associação com dieta, suplementação e/ou medicação. Destes, em três estudos, o exercício físico foi a única intervenção e noutros quatro, o exercício físico foi somado à dieta, suplementação nutricional e medicação. Mantendo o estado da arte já visto nos estudos com animais e com humanos diabéticos, a maioria dos estudos demonstrou redução de algum tipo de AGEs ou aumento na concentração do receptor sRAGE, como detalhado adiante.

Dentre os estudos que tiveram o exercício como única intervenção, Santilli *et al.*, (2013) aplicaram um programa de treinamento aeróbio de oito semanas, com duas sessões de 45 a 55 minutos em intensidade moderada e verificaram que o programa foi capaz de aumentar os níveis do receptor endógeno dos AGEs (esRAGE) em indivíduos sedentários de meia idade. Também averiguando o efeito do treinamento físico isolado, Yoshikawa; Miyazaki; Fujimoto, (2009) avaliaram o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio, com sete sessões semanais de 90 minutos de duração em intensidade moderada, em mulheres saudáveis de meia idade sobre os níveis de CML e pentosidina, dois tipos de AGE's. Foi encontrado uma redução de ambos neste estudo. Adicionalmente, Goon *et al.*, (2009) observaram que um programa de *tai chi chuan*, com duração de 48 semanas, sendo duas sessões de 60 minutos por semana promoveu uma redução da concentração total de AGEs em um grupo de indivíduos sedentários e saudáveis.

Por outro lado, Kotani *et al.*, (2011) motivaram idosos não diabéticos voluntários a fazerem 30 minutos ou mais de caminhada diariamente por um ano. Verificaram que este protocolo não foi capaz de reduzir os níveis de sRAGE.

Dentre os estudos que o exercício foi associado a outras forma de intervenção, um estudo associou um programa de treinamento aeróbio de 12 semanas com uma dieta voltada para reduzir a quantidade de ingestão de AGEs nos alimentos, juntamente com redução da ingestão calórica em homens sedentários com excesso de peso (MACÍAS-CERVANTES *et al.*, 2015). Nesse estudo foi comparado o efeito dessa intervenção com o treinamento físico isolado, sobre os níveis de CML e

Metilglioxal, que é considerado um importante precursor dos AGEs. Os resultados mostraram que enquanto o treinamento físico sozinho não promoveu modificações nesses marcadores, a associação de exercício e dieta foi capaz de proporcionar uma redução significativa.

Em associação do treinamento físico com suplementação, D'Adamo *et al.*, (2013) aplicou um programa voltado para modificar o estilo de vida por meio da prática de esportes e educação alimentar, em crianças obesas com esteatose hepática. Essa intervenção teve duração de 24 semanas e as crianças foram agrupadas em dois grupos, onde um deles recebeu uma suplementação extra de vitamina E. Foi verificado nesse estudo que a modificação do estilo de vida somente não foi capaz de alterar os níveis de esRAGE, mas quando associado com a suplementação houve uma importante redução.

Quanto à associação de treinamento físico e medicação, um estudo avaliou o efeito de um programa de treinamento resistido para membros inferiores, com duração de 12 semanas, sendo três sessões de 45 minutos por semana, em associação com placebo, ibuprofeno e glucosamina, sobre os níveis de RAGE (MATTIELLO-SVERZUT *et al.*, 2013). Participaram desse estudo indivíduos de meia idade, fisicamente ativos e com osteoartrite no joelho. Os resultados encontrados mostraram que o treinamento juntamente com ingestão de placebo promoveu aumento da concentração de RAGE, enquanto que quando associado com a ingestão de glucosamina houve uma redução de RAGE.

Quadro 2. Estudos na literatura que avaliaram o efeito do treinamento nos níveis de AGEs, RAGE e/ou sRAGE em animais e humanos

Animais				
Autor (ano)	Animais	Protocolo de treinamento	Medidas	Resultados
Delbin <i>et al</i> (2012)	Ratos Wistar Normoglicêmicos sedentário (n=6); Diabéticos sedentário (n=6); Diabéticos exercício (n=6).	8 semanas de treinamento aeróbio em esteira, 5x/semana, intensidade progressiva (10 a 15m/min), duração progressiva (30 à 60 min/sessão)	CML	↓ 2,8±0 nos ratos treinados e 4,0±0 nos ratos diabéticos sedentários
			RAGE	↓ 46% nos ratos treinados em comparação com sedentários
Gu <i>et al</i> (2014)	Ratos Fisher e Brown Norway Sedentário jovem (n=10); Sedentário idosos (n=10); Exercício idoso (n=10); Inibidor de RAGE (n= 10)	8 semanas de treinamento em esteira, intensidade moderada (8 à 20m/min), 30 à 60 min/sessão,	MG	↓ aprox.44% em relação aos idosos sedentários
			CML	↓ aprox. 40% em relação aos idosos sedentários
			RAGE	↓ aprox.31% em relação aos idosos sedentários

Wright et al (2014)	10 ratos Sedentário jovens (n=10); Sedentários idosos (n=12); Exercício idoso (n=12).	9 semanas de treinamento aeróbio intervalado (6x8/10 minutos com 2 minutos de recuperação), 5x/semana até a oitava semana e 4x/semana na nona, intensidade progressiva (5 à 10m/min), 40 à 60 min/sessão.	AGEs	↓ aprox.10% em relação ao controle			
Boor et al (2009)	Ratos obesos (Zucker) Controle sedentário (n=8); Exercício (n=8)	10 semanas de treinamento em esteira, 5x/semana, intensidade progressiva (5 à 20m/min), duração progressiva (30 a 60 min/sessão).	AGEs (plasma e córtex renal)	Plasma		Córtex renal	
			CML (plasma e córtex renal)	↓ 14% em relação ao controle	↓ 46% em relação ao controle	↓ 27% em relação ao controle	↓ 57% em relação ao controle
Oliveira et al (2014)	16 ratos Wistar jovens (n=8) e de meia idade (n=8) Controle Exercício a 0,8 km/h Exercício a 1,2 km/h Um grupo para cada faixa de idade	8 semanas de treinamento aeróbio em esteira, 5x/semana, 0,8 ou 1,2 km/h, 50 min/sessão	SIRT1	0,8 jovens ↑ aprox. 50%, em comparação com controle	0,8 meia idade ↑ aprox. 65%, em comparação com controle	1,2 jovens ↑ aprox. 33%, em comparação com 0,8 jovens	1,2 meia idade ↑ aprox. 48%, em comparação com 0,8 meia idade

Koo <i>et al</i> (2017)	24 ratos saudáveis (n=8) Alzheimer (n=16) Divididos em grupos Controle saudáveis (n=8) Controle Alzheimer (n=8) Exercício Alzheimer (n=8)	48 semanas de treinamento aeróbio em esteira, 5x/semana, intensidade progressiva (10 a 12 m/min), duração progressiva (10 a 60 min/sessão)	SIRT1	↑ aprox. 35%, em comparação com controle Alzheimer	
Humanos					
Autor (ano)	Participantes	Protocolo de treinamento	Medidas	Resultados	
Russel <i>et al</i> (2017)	18 diabéticos tipo 2, sedentários	6 semanas de treinamento resistido, 3x/semana, 60 min/sessão, 2 dias de exercícios de membros inferiores e superiores (65% à 85% de 1RM); e um dia de exercício para o core.	AGEs (jejum e 1h, 2h pós ingestão de carboidrato)	Jejum ↓ aprox.36%	Tolerância a glicose ↓ 1h (aprox.33%) ↓ 2h (aprox.24%)
Choi <i>et al</i> (2012)	75 mulheres diabéticas tipo 2, sedentárias, Exercício (n=38) Controle (n=37)	12 semanas de treinamento aeróbio, 5x/semana, 3,6 a 6,0 METs, 60 min/sessão	sRAGE	↑ 653±275 para 751±345	

Farinha <i>et al</i> (2018)	22 diabéticos tipo 1 18 a 40 anos HIIT (n=9) Treinamento de Força (n=9) Força + HIIT (n=10)	10 semanas de treinamento, 3x/semana, 25 min de HIIT (10x60 segundos de esforço a 90% do VO2max + 60 segundos de recuperação a 50% do VO2max). 40 min de treinamento de força (7 exercícios, 3 séries, 8 ou 15 RM, 1 min de recuperação). 65 a 70 min de HIIT + treinamento de força	sRAGE	HIIT ↓ aprox. 28%	Força ↓ aprox. 27%	HIIT+Força ↓ aprox. 35%
Santilli <i>et al</i> (2013)	22 normoglicêmicos meia idade, sedentários	8 semanas de treinamento aeróbio, 2x/semana, 55% à 75% do VO2max, 45 à 55 min/sessão	esRAGE	↑ 650 para 965 (61%)		
Yoshikawa, Miyazaki, Fujimoto (2009)	29 mulheres normoglicêmicas meia idade, saudáveis sedentárias modificação do estilo de vida (n=17); Controle (n=12)	12 semanas de treinamento aeróbio, 7x/semana, 60% da FCM, 90 min/sessão (15 de aquecimento + 60 de exercício + 15 de volta a calma).	CML	↓ 4,9±0 para 4,6±1		
			Pentosidina	↓ 110±33 para 88±20		
Goon <i>et al</i> (2009)	60 normoglicêmicos saudáveis, sedentários <i>Tai chi chuan</i> (n=30) Controle (n=30)	48 semanas de aulas de <i>tai chi chuan</i> , 2x/semana, 60 min/sessão	AGEs	↓ aprox. 40%		

Kotani <i>et al</i> (2011)	30 idosos Normoglicêmicos, saudáveis, sedentários	24 semanas de um programa para motivar os voluntários à aumentarem a atividade física com caminhada (≥ 30 minutos 60% da FCM), diariamente.	sRAGE	↓ 1103±496 para 1030±437	
Macías-Cervantes <i>et al</i> (2015)	43 homens normoglicêmicos sobrepesos ou obesos, sedentários ou relativamente inativos, livres de doenças crônicas Dieta (n=15) Exercício (n=14) Exercício + Dieta (n=14)	12 semanas de treinamento aeróbio, 3x/semana, 60 a 75% do FCM, 55 min/sessão (5 de aquecimento, 45 de exercício, 5 de volta a calma) + Dieta de baixo AGEs e restrição calórica	CML	Exercício I-I 10±2 para 11±3	Exercício + dieta ↓ 10±1 para 8,6±2
			MG	I-I 2±0 para 1,9±0	↓ 2,1±0 para 1,5±0
D'Adamo <i>et al</i> (2013)	42 crianças obesas normoglicêmicas, esteatose hepática, modificação de estilo de vida (n=21) modificação de estilo de vida + vitamina E (n=21)	24 semanas de treinamento esportivo aeróbio, 7 x/semana, 45 min/sessão + dieta de controle da ingestão de macronutrientes + suplementação com vitamina E	esRAGE	Estilo de vida I-I aprox. 0%	Estilo de vida + vitamina E ↓ esRAGE (aprox. 20%)

Mattiello-Sverzut <i>et al</i> (2013)	18 indivíduos normoglicêmicos osteoartrite no joelho, fisicamente ativos 50 a 70 anos Exercício + placebo (n=6) Exercício + ibuprofeno (n= 7) Exercício + glucosamina n= (5)	12 semanas de treinamento resistido, apenas membros inferiores, 3x/semana, 4/5 séries de 8 a 15 RM, 45 min/sessão	RAGE	Placebo ↑ 12 (6 –17) para 26 (9 –43)	Ibuprofeno I-I 13 (8-19) para 17 (3-32)	Glucosamina ↓ RAGE 14 (8-19) para 8 (2-14)
---------------------------------------	---	---	------	--	---	--

Dados numéricos apresentados em frequência (%), média ± desvio padrão e mediana (mínimo e máximo). n- número de sujeitos, x – vezes, m - metros, min – minutos, AGEs – produtos finais de glicação avançada, CML - Nε-carboximetilisina, MG – metilglioxal, aprox. – aproximadamente, RAGE – receptor dos produtos finais de glicação avançada, FCM – frequência cardíaca máxima, I-I sem alteração significativa, sRAGE – receptor solúvel dos produtos finais de glicação avançada, RM – repetição máxima, esRAGE –receptor endógeno solúvel dos produtos finais de glicação avançada, METs – equivalente metabólico, h – horas, (mínimo – máximo).

4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo clínico, randomizado e controlado.

4.2. QUESTÕES ÉTICAS

Foi encaminhado uma ementa ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (CEP/CCS/UFPB), solicitando modificações em um projeto previamente aprovado sob protocolo número 0309/2015. Após a aprovação da ementa, todos os participantes foram informados acerca dos objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e em seguida convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme a resolução 466/12 do conselho nacional de saúde.

4.3. AMOSTRA

Foi realizado um cálculo amostral utilizando o *software* G* Power 3.1, seguindo as recomendações de Beck, (2013). Para isso, foi adotada, a priori, uma potência de 0,8 considerando um nível de significância de 5%, um coeficiente de correlação de 0,5, e o tamanho de efeito de 0,119 obtido ao analisar o efeito do treinamento sobre os níveis de CML com o teste ANOVA two way, utilizando 2 medidas por grupo (medidas repetidas). O cálculo indicou um tamanho amostral de 142 sujeitos (71 por grupo). Considerando então os resultados do cálculo do tamanho amostral, optamos por finalizar o estudo com o número de voluntários coletados até então.

Essa pesquisa foi desenvolvida com voluntários diabéticos tipo 2 de meia idade, de ambos os sexos, que foram randomicamente divididos em grupo exercício (n=13) e controle (n=10). Foram considerados como critérios de inclusão: diagnóstico médico de diabetes tipo 2 entre um e 10 anos, não possuir diagnóstico médico de neuropatia, nefropatia ou retinopatia, idade entre 40 e 60 anos, insuficientemente ativo ou sedentário segundo o IPAQ-VC (MATSUDO *et al.*, 2001), estar em tratamento com hipoglicemiante oral, não fazer uso de insulina, não estar em tratamento anti-inflamatório crônico, não realizar dieta nutricional e não ser tabagistas.

Foi adotado como critério de exclusão: modificação nos hábitos alimentares ou de exercício, iniciar tratamento crônico com insulina ou anti-inflamatórios ou ser acometido por alguma lesão osteomioarticular, que impedisse a realização do exercício (para o grupo exercício).

4.4. DIVULGAÇÃO E RECRUTAMENTO

A figura 2 mostra os procedimentos que foram tomados antes do início das coletas. Inicialmente foi feita uma divulgação por meio de cartazes e panfletos na universidade e nas redes sociais. Quarenta e cinco pacientes entraram em contato com a equipe de pesquisa e foram convidados a fazer uma visita no laboratório, onde os objetivos e os procedimentos da pesquisa foram explicados. No mesmo dia, eles passaram por um procedimento de triagem para aquisição de alguns dados demográficos referentes aos critérios de inclusão. Vinte e dois voluntários não atenderam os critérios de inclusão e foram designados para outras atividades da universidade. Os 23 que se encaixaram nos critérios de inclusão, assinaram o termo de consentimento e receberam uma alocação randomizada para o grupo exercício, que participaram do programa de treinamento juntamente com acompanhamento clínico, ou grupo controle, que apenas participaram do acompanhamento clínico (Figura 2). Do grupo exercício, dois voluntários desistiram por motivos pessoais e um não concluiu por problemas de saúde. Já no grupo controle houve uma desistência por motivos pessoais.

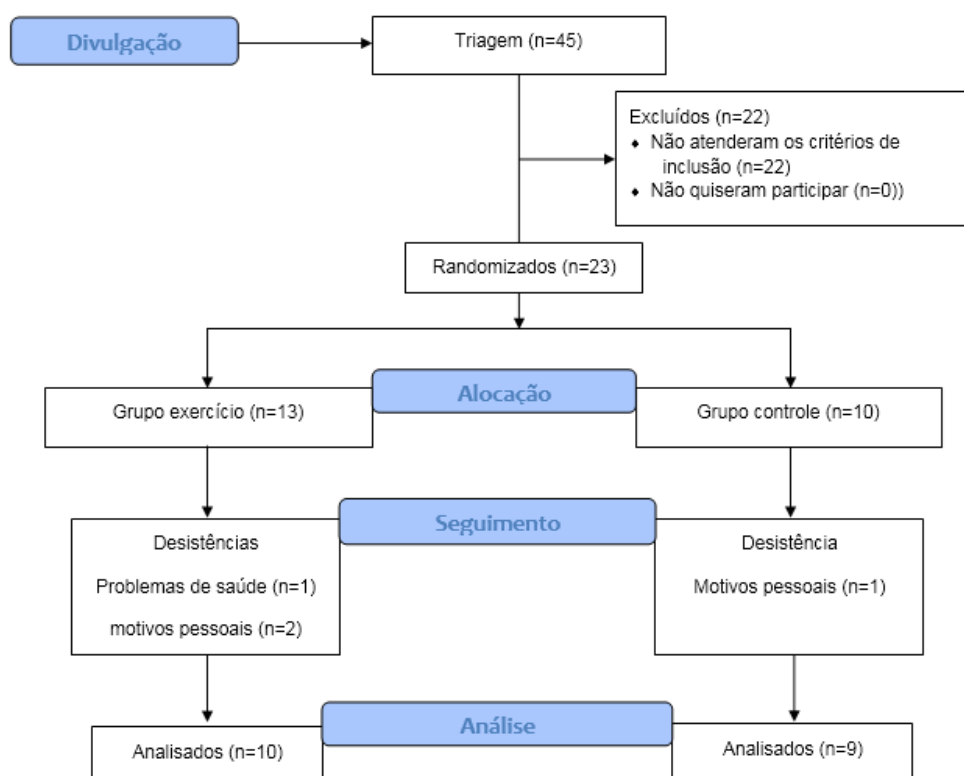


Figura 2. Procedimentos pré-experimentais, alocação e desistências. TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

4.5. RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

Para alocação dos voluntários em um dos grupos foi realizada uma randomização em blocos e estratificada por sexo. Os procedimentos de randomização foram realizados no site randomize.org. Para isso, foram sorteados 4 blocos de 4 repetições dos números 1 (exercício) e 2 (controle). Após isso, conforme os voluntários chegaram para participar do estudo, receberam uma alocação de acordo com as sequências sorteadas. O pesquisador responsável pela alocação só teve informação sobre o sexo do voluntário, e para as demais características clínicas foi totalmente cego.

Todas as análises bioquímicas foram realizadas de maneira cega por um pesquisador sem envolvimento nos procedimentos de randomização, treinamento ou coleta. Para realização desta etapa, os tubos foram identificados apenas com códigos numéricos.

4.6. DESENHO DO ESTUDO

Inicialmente, os voluntários passaram por uma coleta sanguínea para dosagem de glicemia, hemoglobina glicada, malondialdeído, capacidade antioxidante total e N-carboximetilisina. Após isso, eles passaram por um teste ergoespirométrico e em seguida receberam as recomendações para manterem seus hábitos alimentares e para não participarem de exercícios, além dos realizados no programa (para o grupo exercício) e para manterem os atuais hábitos de exercício (para o grupo controle). Quarenta e oito horas após, eles iniciaram o período de intervenção, que consistiu de 12 semanas de treinamento (grupo exercício) ou acompanhamento clínico (grupo controle). Durante as 12 semanas foram realizadas, a cada duas semanas, entrevistas, para acompanhar as rotinas de exercício e do tratamento medicamentoso. Ao longo da primeira, da sexta e da última semana do programa, foram aplicados recordatórios alimentares com os voluntários. Quarenta e oito horas após o programa, todos os testes do momento inicial foram repetidos (Figura 3). Ao final do estudo, os voluntários do grupo controle foram designados para algum projeto de extensão da universidade envolvendo exercícios físicos.

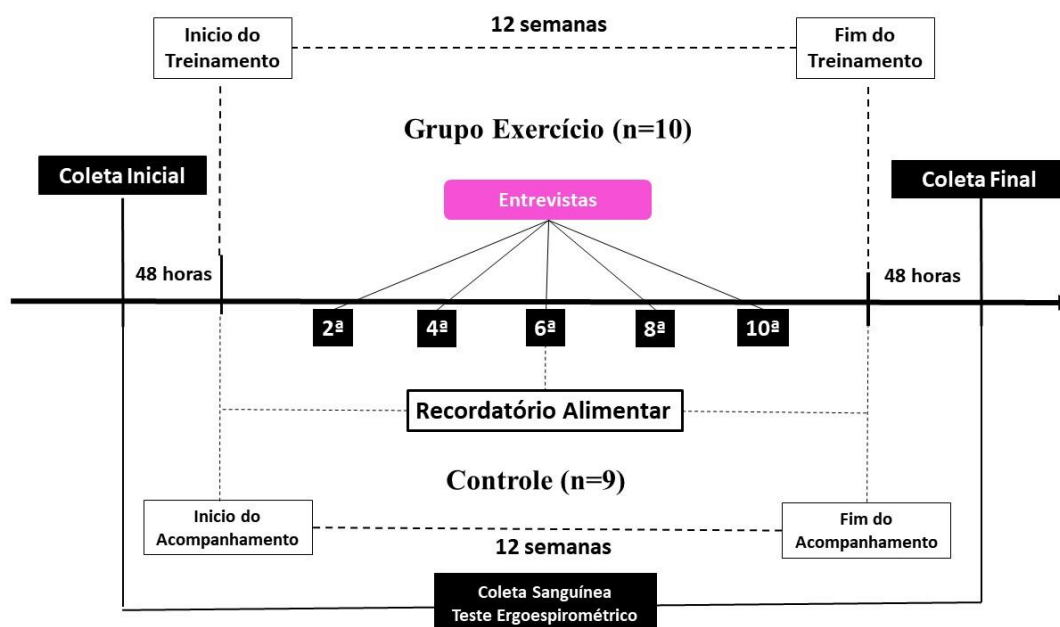


Figura 3. Desenho experimental.

4.6.1. Entrevistas quinzenais

A cada 15 dias os voluntários dos grupos controle e exercício passaram por uma entrevista semiestruturada com um pesquisador previamente treinado, no intuito de detectar possíveis modificações na rotina de exercício ou tratamento medicamentoso. Essa entrevista foi desenvolvida de maneira 'face a face' em um ambiente com a presença apenas do pesquisador e do voluntário.

4.6.2. Coleta Sanguínea e análises bioquímicas

Para as coletas sanguíneas, os voluntários passaram por um período de jejum entre 10 e 12 horas. Após esse período foram coletados 10 ml de sangue venoso, retirado da veia antecubital por um profissional devidamente capacitado. Dois ml da amostra coletada foi separado em tubos com EDTA e armazenado a 8° C para posterior análise de hemoglobina glicada. Os demais oito ml foram divididos em um tubo contendo fluoreto de sódio (4 ml) e um contendo EDTA (4ml), centrifugados por 15 minutos em uma velocidade de 3000 rotações por minuto (rpm), e sobrenadante (soro ou plasma), transferido para microtubos que foram armazenados até o momento da análise (-20°C para glicemia, peroxidação lipídica e capacidade antioxidante total e - 80°C para análise de CML).

Glicemia: foi quantificada em um analisador automático Labmax 240 premium, utilizando kits específico da marca Labtest (Lagoa Santa, MG, Brazil).

Peroxidação lipídica: foi quantificada por meio da reação do ácido tiobarbitúrico (TBARS) com os produtos de decomposição dos hidroperóxidos, conforme método descrito por Ohkawa, Ohishi e Yagi (1979). Para isso, dois microtubos de 250 µl do plasma de cada amostra foram incubados em banho Maria a 37° C por 60 minutos. Em seguida, foram precipitadas 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.

Atividade antioxidante: foi quantificada por meio da capacidade antioxidante total pelo método do DPPH, realizado em duplicata com cada amostra. O procedimento foi baseado no método descrito por Brand-Williams, Cuvelier e Berset (1995), onde uma

alíquota de 0,006 g de DPPH foi diluída em 50 ml de etanol. Esse composto foi protegido da luz em um vidro âmbar revestido de papel alumínio. 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. Os resultados foram expressos como atividade antioxidante (%), onde:

$$\text{CAT} = 100 - \left[\frac{[\text{DPPH}\cdot\text{R}]_t}{[\text{DPPH}\cdot\text{R}]_B} \times 100 \right]$$

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

Produtos finais de glicação avançada: foi medido os níveis séricos de Nε-carboximetilisina, por meio de um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) utilizando um kit comercial específico (FineTest, Hubei China) e os resultados foram analisados em um leitor de placa multi detecção Promega Glomax (Madison, EUA), seguindo rigorosamente as instruções do fabricante.

Hemoglobina glicada: foi analisada pelo teste colorimétrico manual com o hemolisado do sangue total coletado. Para isso, 0,1 ml da amostra foi misturada com 0,5 ml do 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 foi colocado em contato com uma resina catiônica, agitados por cinco minutos e centrifugados a 3000 rpm por cinco minutos. O sobrenadante foi retirado e lido em um espectrofotômetro sob uma onda de 415nm. Os resultados foram comparados com um o reagente padrão da marca Laborclin (Vargem Grande, Parana).

4.6.3. Teste ergoespirométrico

Foi realizado um teste ergoespirométrico com os voluntários no início e após as 12 semanas de intervenção para determinação do limiar anaeróbio, ponto de compensação respiratório e VO₂ pico. Inicialmente, os voluntários foram esclarecidos sobre todos os procedimentos do teste. Em seguida, eles foram monitorizados quanto a atividade eletrocardiográfica e respiratória. Após isso foi iniciado o teste com

aplicação de carga crescente em protocolo de rampa individualizado, utilizando a esteira ergométrica (GE T2100, Boston, EUA). O teste foi conduzido por um médico cardiologista experiente na aplicação desse tipo de teste. O protocolo iniciou com velocidade de 3,0 km/h e 1% de inclinação e foram acrescentados, automaticamente e progressivamente 1 km/h e 1% de inclinação a cada 1 minuto. As cargas programadas para que os testes terminassem entre 6 e 12 minutos. Para controle da intensidade criamos uma escala modificada de percepção subjetiva esforço de 1 e 5, sendo 1=leve, 2=leve à moderado, 3=moderado, 4=cansativo, 5=exaustivo, onde os voluntários referiram a intensidade do esforço com sinais de mão.

Considerou-se como critérios para interrupção do teste: solicitação para encerrar o teste, por parte do voluntário; incapacidade de manter-se em movimento na esteira; ausência de aumento da frequência cardíaca com elevação da intensidade; aumento excessivo na pressão arterial sistólica e/ou diastólica; dispneia, ataxia, náusea e/ou palidez excessivas; extra-sístoles sequenciais. Esses procedimentos seguiram as recomendações das diretrizes do *American College of Sports Medicine* (ACMS, 2014).

Para a mensuração dos gases expirados foi utilizado um medidor de gases Vmax Enconre 295 da Carefusion (San Diego, EUA), com medidas a cada respiração, associado ao software Cardiosoft 6.51. O volume expirado de oxigênio (VEO_2) e de dióxido de carbono ($VECO_2$) foi medido por uma célula eletro-química de resposta rápida e elevada precisão (0,1 Vol.%). As variáveis ventilatórias foram registradas respiração a respiração, e posteriormente, o registro foi utilizado para determinação do limiar anaeróbio (LA), ponto de compensação respiratório (PCR) e VO_{2pico} .

Todos os testes foram realizados na mesma sala em uma entre temperatura 18° a 22° C. A calibração do medidor de gases foi feita periodicamente com uma mistura gasosa de O_2 (16%), CO_2 (5,00%) e balanceada com nitrogênio (N_2).

4.6.4. Recordatório alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio do recordatório de 24 horas proposto por Gibson (1990). 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 a dias da semana, e um do final de semana. Os dados foram obtidos por meio de uma entrevista aplicada por um nutricionista, previamente capacitado para uso do instrumento. Esse instrumento consiste em definir e quantificar todos os alimentos e bebidas ingeridas no dia anterior ao da entrevista. Os dados obtidos foram analisados através do software Dietbox.

4.6.5. Programa de treinamento

Conforme descrito no quadro 2, o programa de treinamento foi composto por 12 semanas de treinamento em esteira rolante com frequência de três sessões semanais duração de 20 a 60 minutos e intensidade moderada estabelecida pela frequência cardíaca obtida no limiar aeróbio e ponto de compensação respiratória, obtidos no teste ergoespirométrico.

Inicialmente, os voluntários passaram por um período de adaptação na primeira semana, onde foram realizadas três sessões de 20 minutos de exercício com a intensidade controlada para permanecer abaixo do LA. O volume de treino semanal aumentou progressivamente até a quinta semana, ganhando 10 minutos por sessão a cada semana. A faixa de intensidade das sessões também aumentou até a quinta semana, passando a ficar entre o LA e 50% acima deste limiar. A partir da sexta semana foi estabelecido um volume de 60 minutos por sessão em uma faixa de intensidade entre o PCR e 50% abaixo desse limiar.

Todas as sessões foram supervisionadas por indivíduos capacitados para a intervenção física. A velocidade de realização foi monitorada pelo velocímetro da esteira, a frequência cardíaca foi monitorada utilizando um cardiofrequencímetro Polar FT2 (Polar Eletro, Kempene, Finland), e a PSE por meio Escala de Borg (BORG, 1982).

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

LA – Limiar anaeróbio, PCR – ponto de compensação respiratória

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram inicialmente testados quanto à normalidade e homogeneidade por meio dos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Após isso, foi utilizado o teste t independente ou teste U de Mann-Whitney para comparar os resultados iniciais entre os grupos. Em seguida, foi realizado o teste ANOVA two way (interação tempo e grupo) com post hoc de Bonferroni, para analisar o efeito do treinamento sobre as variáveis propostas. As variáveis avaliadas em mais de dois momentos foram comparadas em relação aos valores iniciais e ao momento anterior na interação tempo. Foi realizado também o cálculo do tamanho do efeito do treinamento sobre as variáveis principais, utilizando a fórmula do ETA^2 (n^2) e a descrição qualitativa seguiu a classificação proposta por Rosenthal 1996, onde: 0 - 0,20= fraca, 0,21 – 0,50= médio, 0,51 – 0,80 = grande e >0,80= muito grande. Os dados nutricionais passaram pela análise intragrupo com o teste de Friedman.

Para avaliar a relações entre as alterações promovidas pelo treinamento nas variáveis principais, foi utilizado o teste de correlação de Person ou Spearman, a depender a distribuição dos dados.

Foi aplicado a técnica de imputação múltipla com as variáveis que apresentaram até 15% de dados faltantes, utilizando um número de imputações de 5, método de especificação totalmente condicional (MCMC) e a regressão linear, usando como preditores os momentos anteriores da mesma variável.

Os dados são 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% ($p < 0,05$) e Todos os procedimentos estatísticos foram realizados utilizando o software IBM SPSS versão 24.0 (Chicago, IL).

Foi realizado uma análise de variabilidade interindividual com a glicemia, HbA1c, MDA, CAOT, e CML, no intuito de quantificar os “respondedores” e “não-respondedores” a partir do cálculo do erro típico (ET), proposto por Atkison e Batthehram (2015), seguindo a equação:

$$ET = \sqrt{\sigma_{\Delta GE} - \sigma_{\Delta GC}}$$

Onde, ET é o resultado da raiz quadrada da variância (σ) do delta (Δ) do grupo exercício (GE), subtraído pela variância do delta do grupo controle (GC). O delta foi obtido a partir da subtração dos resultados do momento final e inicial. Foi considerado com “respondedor” o sujeito que o delta foi maior ou menor (a favor da melhoria clínica), do que o erro típico obtido pelo cálculo (Hopkins, 2000).

5. RESULTADOS

As características clínicas dos voluntários participantes do estudo, medidas no momento inicial, podem ser vistas na tabela 1. O grupo exercício apresentou valores de glicemia significativamente menores do que o grupo controle no momento inicial. Quanto aos valores de CML, ambos grupos partiram dos mesmos valores no início do estudo. O mesmo ocorreu para as demais variáveis. Os valores iniciais de hemoglobina glicosilada confirmaram a presença de diabetes (SBD, 2017), e os demais marcadores indicaram que os grupos iniciaram o estudo com capacidade aeróbia fraca (SBC, 2013) e sobrepeso (OMS, 2006).

Tabela 1. Caracterização clínica da amostra

	Exercício (n=10)	Controle (n=9)	p
Idade (anos)	50,6±4,5	53,0±5,0	0,292
Tempo de DM2	4,0±2,6	6,3±3,6	0,129
Sexo			
Masculino	5	5	-
Feminino	5	4	-
Hipertensos	3	4	-
Medicamentos para DM2			
Biguanida	7	5	-
Biguanida + Sulfonilureias	3	4	-
VO ₂ pico (ml.kg.min)	24,5±4,5	21,6±4,5	0,183
Massa corporal (kg)	80,1±8,4	77,4±15	0,590
IMC (kg/m ²)	29,5,4±2,9	28,3±3,9	0,474
Glicemia (mg/dL)	145±31	213±60**	0,006
HbA _{1c} (%)	9,3±1,0	10,1±1,3	0,078
MDA (µmol/L)	3,0±1,1	3,4±1,4	0,494
CAOT (%)	21,4±10	15,9±8,3	0,234
CML (ng/ml)	1585±58	1686±142	0,113

Dados são média, desvio padrão da média e frequência. DM2 – diabetes mellitus tipo 2, IMC – índice de massa corporal, HbA_{1c} – hemoglobina glicosilada. MDA – malondialdeído, CAOT – capacidade antioxidante total, CML – carboximetilisina. **p=0,008 no test t independente.

Os resultados da tabela 2 mostram o comportamento do perfil de ingestão de macronutrientes e de micronutrientes com potencial antioxidante do grupo exercício e controle durante o programa. O grupo exercício apresentou valores significativamente maiores de ingestão de vitamina B12 na avaliação inicial. Os demais marcadores foram estatisticamente similares. No grupo exercício, o consumo de proteínas e gordura aumentou do início para o meio do estudo e ao final reduziu para valores menores do que os iniciais. O mesmo ocorreu com o consumo de zinco em ambos os grupos.

Tabela 2. Comportamento do perfil nutricional durante o estudo

	Exercício (n=10)				Controle (n=9)			Pi	p
	Inicial	Meio	Final	p	Inicial	Meio	Final		
Carboidratos (g)	238±79	253±89	192±99	0,134	196±71	222±68	202±79	0,339	0,512
Proteína (g)	90±30	107±26	82±8,6	0,049	85±24	90±17	75±27	0,933	0,160
Gordura (g)	65±32	77±26	57±19	0,005	54±28	65±24	56±15	0,428	0,300
Vitamina A (mcg)	351(55-2676)	374(42-3698)	304(172-2463)	0,711	381(185-8043)	539(19-6099)	116(66-1206)	0,400	0,982
Vitamina C (mg)	114(39-981)	86(21-254)	129(45-297)	0,892	116(13-1408)	77(16-3937)	36(18-2452)	0,999	0,873
Vitamina E (mg)	9,4±6,6	14±10	8,8±9,7	0,254	7,0±5,3	10,9±9,0	6,2±3,8	0,474	0,226
Vitamina B12 (mcg)	2,1(0,1-5,3)	4,0(0,8-7,0)	2,4(0,2-16,5)	0,667	3,4(2,0-34)	4,7(1,8-26)	3,4(0-103)	0,035	0,271
Zinco (mg)	10,2±4,3	13,0±5,2	8,4±29	0,007	8,1±3,2	11±3,1	6,6±2,8	0,222	0,005

Dados são média ± desvio padrão da média ou mediana (mínimo – máximo). Imputação de 10,63% de dados faltantes.

O programa promoveu um aumento de 18% na capacidade aeróbia dos voluntários do grupo exercício ($23,6 \pm 5,0$ para $27,9 \pm 7,4$ ml.kg.min), enquanto que os valores finais do grupo controle foram muito similares aos iniciais ($22,6 \pm 5,0$ para $23,4 \pm 5,6$, ml.kg.min), porém não houve diferença significativa quando comparado as médias ($p=0,264$) e tamanho do efeito fraco (0,09). A massa corporal teve uma discreta redução no grupo exercício ($80,0 \pm 8,4$ para $78,2 \pm 7,8$ kg) na qual não se diferenciou estatisticamente do grupo controle ($77,0 \pm 15$ para $77,0 \pm 15$, $p=0,072$), e apresentou um tamanho do efeito fraco (0,17). O mesmo ocorreu com o IMC, no qual não apresentou diferenças estatísticas entre o comportamento do grupo exercício ($29,5 \pm 2,9$ para $28,8 \pm 3,2$ kg/m²) e controle ($28,3 \pm 3,9$ kg para $28,2 \pm 3,9$ kg/m², $p=0,074$), e tamanho do efeito fraco (0,17).

A glicemia sofreu uma redução de 8% no grupo exercício e de 6% no grupo controle, mas novamente sem diferenças significativas e tamanho do efeito fraco (figura 4). A hemoglobina glicosilada permaneceu em valores similares no grupo exercício, mas reduziu 7% no grupo controle, porém sem diferenças significativas e com o tamanho do efeito considerado fraco. A análise individual indicou que para glicemia, cinco voluntários tiveram redução no grupo exercício e quatro tiveram redução no grupo controle, mas sem que nenhum deles tenha superado o critério estabelecido para ser considerado como respondedor. Enquanto isso, para hemoglobina glicosilada, sete voluntários do grupo exercício tiveram redução e todos eles se mostraram respondedores.

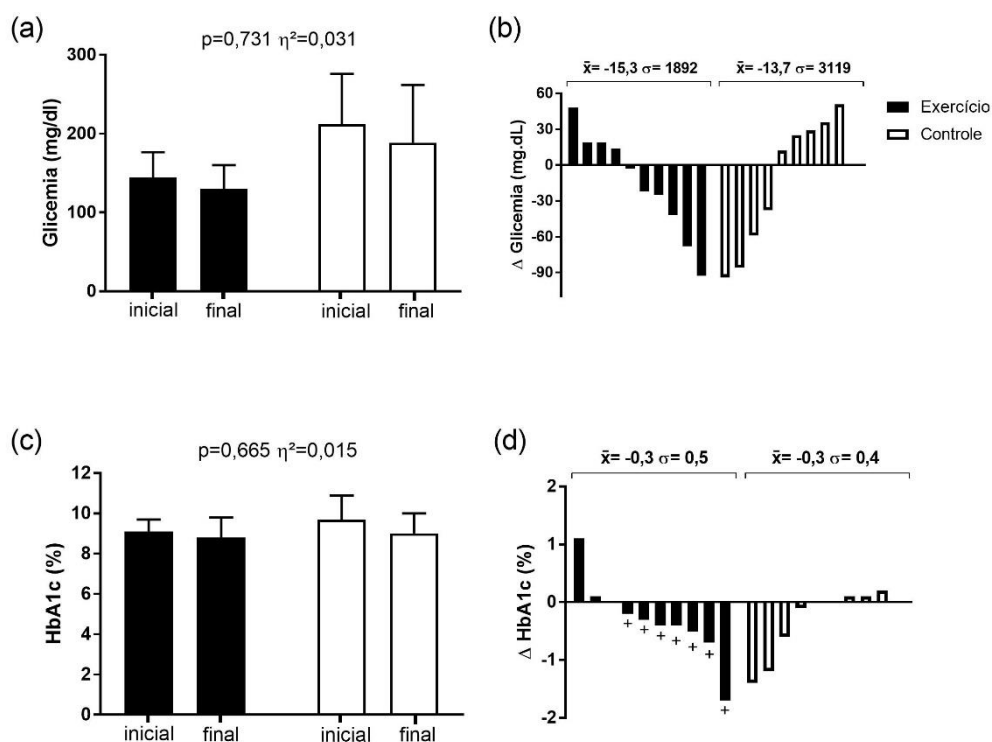


Figura 4. Resposta do perfil glicêmico a um programa de treinamento aeróbio em voluntários diabéticos tipo 2. p – significância estatística no teste ANOVA two way (tempo x grupo), η^2 - tamanho do efeito do treinamento no cálculo de Eta², \bar{x} – média, σ – variância do delta, + - respondedor, HbA1c – hemoglobina glicosilada.

Os resultados dos desfechos principais avaliados neste estudo estão apresentados na figura 5. O malondialdeído sofreu um aumento descritivo em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa e tamanho do efeito fraco. Na análise individual, nove voluntários do grupo exercício e cinco do grupo controle obtiveram redução, porém nenhum superou o critério para ser considerado respondedor (painel a e b).

Enquanto isso, a capacidade antioxidante total reduziu no grupo exercício e aumentou no grupo controle, mas sem significância estatística e novamento com o tamanho do efeito fraco (painel c). Na análise individual da CAOT seis indivíduos melhoraram no grupo exercício e três no grupo controle, sendo quatro do grupo exercício respondedores (painel d).

Os dados do presente estudo mostraram que após o programa de treinamento os níveis de CML se mantiveram indênticos no grupo exercício e tiveram uma ligeira redução, apenas descritiva, no grupo controle, porém sem diferenças significativas e com tamanho do efeito fraco. Individualmente seis voluntários de cada grupo

apresentaram valores mais baixos após a intervenção, mas nenhum se apresentou com respondedor (painel e e f).

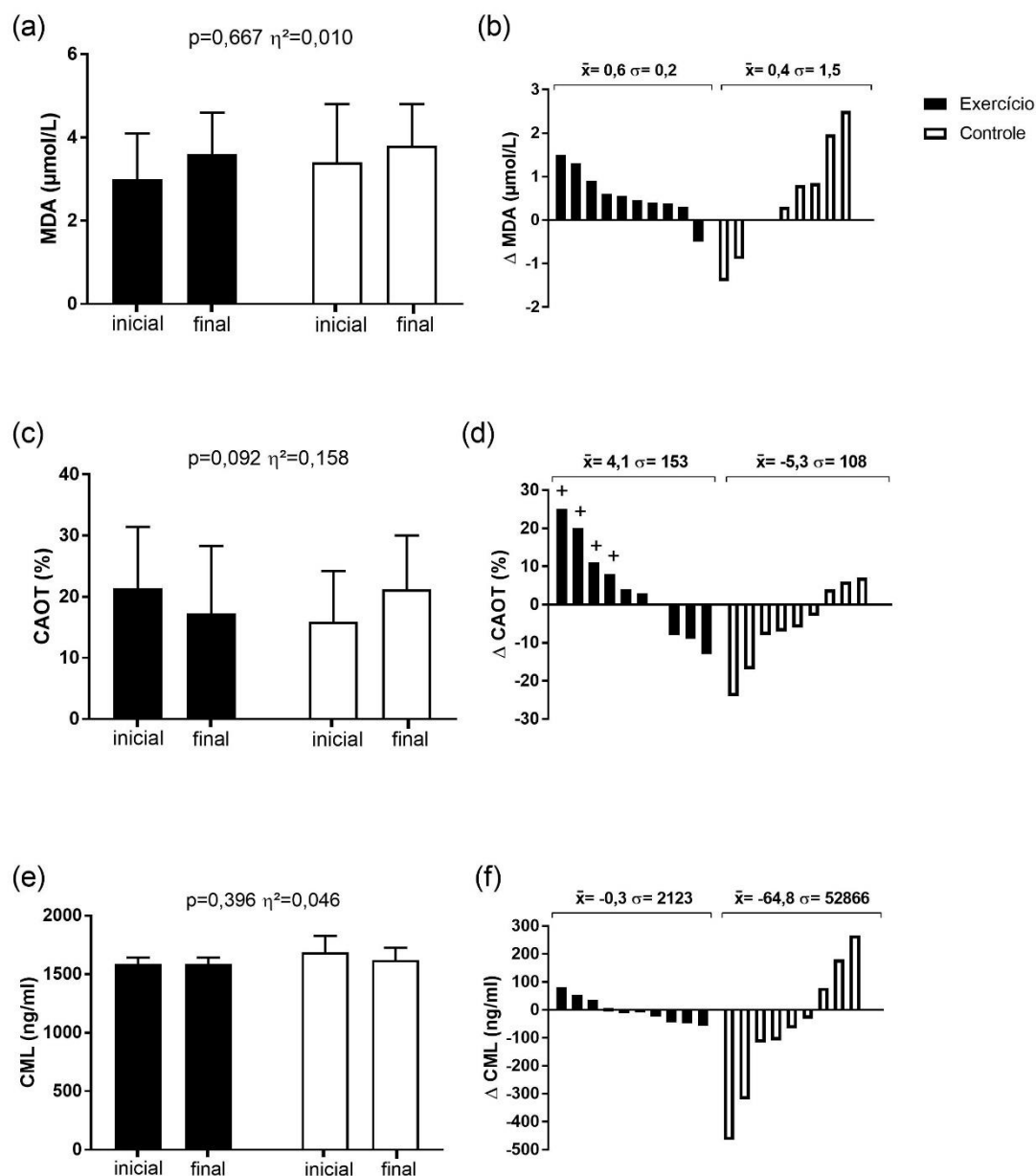


Figura 4. Efeito do programa de treinamento sobre o estresse oxidativo e produtos finais de glicação avançada em voluntários diabéticos tipo 2. p – significância estatística no teste ANOVA two way (tempo x grupo), η^2 - tamanho do efeito do treinamento no cálculo de Eta², \bar{x} – média, σ – variância do delta, + - respondedor, MDA- malondialdeído, CAOT – capacidade antioxidante total, CML – carboximetilisina.

Os resultados da tabela 4 mostram que não houveram correlações significativas entre as mudanças promovidas pelo treinamento nos níveis de CML, com as alterações promovidas na glicemia e nas variáveis de estresse oxidativo avaliadas no presente trabalho.

Tabela 4. Correlação entre a variação proporcionada pelo programa de treinamento aeróbio nos produtos finais de glicação avançada, na glicemia e no estresse oxidativo em voluntários diabéticos tipo 2

		Glicemia	MDA	CAOT
		(mg/dL)	(μmol/L)	(%)
	Δ	-15,3 \pm 43	0,6 \pm 0,4	4,1 \pm 12
CML (ng/ml)	-	r 0,02	0,18	-0,12
	0,36 \pm 46	p 0,93	0,61	0,74

Dados são média \pm desvio padrão da média. Δ - mudança proporcionada pelo treinamento, r- coeficiente de correlação, MDA – malondialdeído, CAOT- capacidade antioxidante total, CML – carboximetilisina. Correlação de Pearson.

6. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que o programa de treinamento adotado não foi efetivo para melhorar a glicemia e o balanço redox, e, conseqüentemente, não promoveu alterações nos produtos finais de glicação avançada.

Até o presente momento, nenhum estudo tinha avaliado o efeito do treinamento aeróbio sobre os produtos finais de glicação avançada em diabéticos tipo 2, porém Russel *et al* (2017) aplicaram seis semanas de treinamento resistido, três sessões por semana, com diabéticos tipo 2 e encontram reduções significativas de cerca de 30% de AGEs. Nesse contexto, nosso achado contradiz o resultado do único estudo presente na literatura com diabéticos, porém vale ponderar a diferença entre os tipos de treinamento e a medida utilizada, pois a técnica adotada por Russel *et al* (2017) analisa os produtos de glicação avançada totais, enquanto que em nosso estudo avaliamos apenas um produto (CML), de modo que o treinamento pode ter melhorado outros marcadores dos produtos finais de glicação. Esse fato deve ser considerado nos estudos futuros.

Além disso, outros fatores devem ser analisados antes de dizermos que o treinamento, de fato não promove melhoria nos AGEs. Nesse contexto, um fator importante a se levar em consideração são os valores iniciais de CML dos voluntários diabéticos do presente estudo, nos quais não sabemos se eram normais, pois a literatura não apresenta um valor de referência para este marcador, nem tivemos um grupo de pacientes sem diabetes para realizar uma comparação. Desse modo, os dados não nos permitem dizer se não houve melhoria porque eles já apresentavam valores normais. No entanto, a literatura prévia já havia indicado que um programa de treinamento aeróbio de 12 semanas e intensidade moderada, promoveu melhorias nos níveis de CML e pentosidina em normoglicêmicos de meia idade, que não são acometidos por aumento fisiológico da produção de AGEs assim como os diabéticos (YOSHIKAWA, MIYAZAKI e FUJIMOTO, 2009). Entretanto, Macias-Cervantes *et al.*, (2015), também desenvolveu um estudo com sujeitos normoglicêmicos de meia idade, mas não encontrou diferenças nos níveis de CML, após 12 semanas de treinamento aeróbio.

Outro fator importante a ser elencado é se a ausência de resultados, teria ocorrido pelo fato de que o programa de treinamento não tenha sido capaz de melhorar a capacidade aeróbia dos voluntários. Entretanto, avaliando os estudos prévios, não é possível dizer se a melhoria nesse parâmetro, depende de aumento da capacidade aeróbia, uma vez que no trabalho de Yoshikawa, Miyazaki e Fujimoto (2009), no qual houve redução significativa de CML, a capacidade aeróbia não foi avaliada. Além disso, no estudo de Macias-Cervantes *et al.*, (2015), os níveis de CML permaneceram inalterados, mesmo com melhoria estatisticamente significativa de 3% na capacidade aeróbia dos voluntários.

Comparando com os resultados do estudo de Macias-Cervantes *et al.*, (2015), o aumento da capacidade aeróbia verificado no presente estudo foi, de fato, superior (18%), ainda assim não foi significativo. Para avaliar este ocorrido realizamos, adicionalmente, um cálculo do poder, baseado no *effect size*, e verificamos um poder de 0,11, que é considerado baixo. Logo, podemos dizer que este programa de treinamento, realmente, não foi efetivo para melhorar a capacidade cardiorrespiratória dos voluntários, mesmo seguindo rigorosamente as recomendações para os componentes do treinamento (frequência, volume e intensidade) apresentadas por importantes diretrizes de instituições que estudam o treinamento para pacientes diabéticos (COLBERG *et al.*, 2016).

O mesmo questionamento levantado para a influência da ausência de comprovação da eficácia do exercício sobre os produtos finais de glicação avançada, pode ser direcionada para a resposta do perfil glicêmico e do balanço redox, que assim como a variável principal, não foram diferentes ao final do programa de treinamento.

Nesse sentido, a prática de exercício físico é preconizada para diabéticos pelas diretrizes de instituições que abordam o tratamento para essa população, com o objetivo de auxiliar o controle glicêmico no tratamento (SBD, 2017; ADA, 2018). Essa indicação por organizações profissionais e científicas se baseia em resultados de estudos de revisão e metanálises que comprovaram a eficácia do treinamento para promover o controle glicêmico em diabéticos (AGUIAR *et al.*, 2014; SCHWINGSHACKL *et al.*, 2014; JELLEYMAN *et al.*, 2015).

Em relação ao treinamento aeróbio, resultados de estudos originais realizados nos últimos cinco anos com diabéticos tipo 2 não são consensuais. Enquanto alguns

estudos verificaram melhorias da glicemia e da hemoglobina glicosilada após programas de treinamento aeróbio (DIXIT; MAIYA; SHASTRY 2014; MOTAHARI-TABARI *et al.*, 2014; MITRANUM *et al.*, 2014; FARIAS *et al.*, 2015; KANG; KO; BAEK 2016), outros estudos não encontraram nenhuma alteração nestes mesmos marcadores (KRAUSE *et al.*, 2014; MORRISON *et al.*, 2014; SHCEEDE-BERGDahl *et al.*, 2014; YAN *et al.*, 2014). Um ponto importante a se destacar nos estudos prévios é que nos trabalhos que não foi verificado melhorias do perfil glicêmico, também não foi encontrado alteração na capacidade aeróbia. No entanto, nos estudos em que houveram melhorias, a capacidade aeróbia não foi avaliada. Desse modo, não está bem estabelecido se os resultados positivos no perfil glicêmico são dependentes da melhoria da capacidade aeróbia em estudos com treinamento aeróbio.

Uma outra possível explicação para diferentes respostas do perfil glicêmico ao treinamento apresentadas nos estudos prévios e no presente estudo, pode estar associada à presença de grande variabilidade interindividual dentro da amostra. Nessa perspectiva, Solomon, (2018) apresenta em seu estudo de revisão, um apanhado de trabalhos envolvendo treinamento físico e marcadores glicêmicos, nos quais tiveram uma grande variabilidade interindividual. Esta variabilidade foi vista em nossos dados para a glicemia no grupo exercício, mas uma mesma magnitude de variabilidade foi vista no grupo controle, de modo que nenhum sujeito foi considerado responsivo. Considerando que é esperado a presença de variabilidade na glicemia, devido a sua reconhecida volatilidade, adicionalmente fizemos a análise individual na HbA1c, e constatamos que sete sujeitos foram responsivos nessa avaliação. No entanto, a magnitude de redução foi muito discreta, de modo que podemos dizer que o treinamento, de fato, não proporcionou nenhuma melhora significativa no perfil glicêmico dos voluntários diabéticos.

Assim como as demais variáveis, o programa de treinamento não promoveu modificações significativas nos marcadores de estresse oxidativo avaliados neste estudo. Esse achado não chega a ser surpreendente em relação aos estudos prévios da literatura que examinaram o efeito do treinamento sobre o estresse oxidativo e não verificaram diferenças significativas (VERNOJARVI *et al.*, 2013; KURBAN *et al.*, 2011; WYCHERLEY *et al.*, 2008). Por outro lado, alguns estudos verificaram importantes melhorias no estresse oxidativo após intervenções com exercício (PITTALUGA *et al.*, 2015; KRAUSE *et al.*, 2014; GORDON *et al.*, 2008; VINETTI *et al.*, 2015). Logo, os

resultados observados nesses estudos, mostraram que não existe um consenso sobre o efeito modulador do treinamento nestes parâmetros relacionados ao estresse oxidativo.

Tomando os resultados em conjunto, podemos indicar que a ausência de melhoria no perfil glicêmico, que pode ter sido influenciada pela ineficiência do programa para melhorar a capacidade aeróbia, pode ter sido a explicação para ausência de melhoria nas variáveis primárias deste estudo. De fato, a literatura mostra que o aumento dos níveis de produtos finais de glicação avançada e do aumento no estresse oxidativo presente em diabéticos tipo 2 é mediado pela hiperglicemia (OTT *et al.*, 2014). Desta forma, o programa de treinamento não é capaz de reduzir os níveis de CML, MDA e CAOT, independentemente da glicemia. Entretanto, mais estudos devem ser realizados para investigar essa dependência.

Mesmo com a ausência de resultados positivos, vale ressaltar que os pacientes diabéticos não devem ser desencorajados a participar de programas de exercício semelhantes ao presente estudo, tendo em vista que eles podem se beneficiar com outras melhorias provenientes da prática de exercício, além das variáveis que foram avaliadas neste trabalho. Nesse ponto de vista, pessoas que não respondem satisfatoriamente a este programa de treinamento podem ter respostas positivas praticando outras modalidades de exercício com diferentes volumes, frequências e intensidades.

Uma limitação do presente estudo deve-se ao fato de que a faixa de idade adotada está dentro da fase de transição para a menopausa, nas voluntárias do sexo feminino, um momento crítico nos processos fisiopatológicos (COYLEWRIGHT; RECKELHOFF; OUYANG, 2008). Infelizmente, não controlamos esse fator, de modo que estudos futuros possam o considerar o estado de menopausa como variável de controle.

A importância deste trabalho é o modelo randomizado e controlado adotado, que traz uma avaliação mais robusta do fenômeno. Além disso, outra importância é a avaliação da capacidade protetora do exercício nos danos aos órgãos alvo, provocados pela diabetes, onde utilizamos marcadores mais diretamente ligados a esse fenômeno, indo além da avaliação do efeito do treinamento sobre simplesmente o perfil glicêmico.

7. CONCLUSÃO

Um programa de treinamento aeróbio moderado de 12 semanas não promoveu alterações nos níveis de CML, MDA e CAT nos voluntários diabéticos tipo 2 participantes deste estudo.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-GHANI, M. A.; DEFRONZO, R. A. Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2010, 2010.
- ACMS - AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e prescrição de exercícios**. 9a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2014.
- ADA, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v.41, n.1, 2019.
- 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.
- AHMAD, J. Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 9, n. 4, p. 343–358, 2015.
- 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.
- ATKINSON, G.; BATTERHAM, A.M. True and false interindividual differences in the physiological response to an intervention. **Experimental physiology**, v. 100, n. 6, p. 577-588, 2015.
- BANSAL, D. *et al.* Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 5, n. 6, p. 714–721, 2014.
- 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, J. H. . *et al.* A determinação dos produtos avançados de glicação (ages) e de lipoxidação (ales) em alimentos e em sistemas biológicos: avanços, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 39, n. 5, p. 608–620, 2016.
- BECK, T. W. The Importance of A Priori Sample Size Estimation in Strength and Conditioning Research. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 27, n. 8, p. 2323–2337, 2013.
- BEERI, M. S. *et al.* Serum concentration of an inflammatory glycotoxin, methylglyoxal, is associated with increased cognitive decline in elderly individuals. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 132, n. 11–12, p. 583–587, 2011.
- BEISSWENGER, P. J. *et al.* Early progression of diabetic nephropathy correlates with methylglyoxal-derived advanced glycation end products. **Diabetes Care**, v. 36, n. 10, p. 3234–3239, 2013.

BIERHAUS, A *et al.* Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. **Diabetes**, v. 50, n. 12, p. 2792–2808, 2001.

BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine Science in Sports Exercise**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.

BOOR, P. *et al.* Regular moderate exercise reduces advanced glycation and ameliorates early diabetic nephropathy in obese Zucker rats. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 58, p. 1669–1677, 2009.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, 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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade. Disponível em:

BROWNLEE, M. biology of diabetic complications. **Nature**, v. 414, n. 13, p. 813–820, 2001.

CAI, W. *et al.* AGE-receptor-1 counteracts cellular oxidant stress induced by AGEs via negative regulation of p66shc-dependent FKHRL1 phosphorylation. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 294, n. 1, p. C145-52, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032526>>.

CAI, W. *et al.* AGER1 regulates endothelial cell NADPH oxidase-dependent oxidant stress via PKC- : implications for vascular disease. **AJP: Cell Physiology**, v. 298, n. 3, p. 624–634, 2010.

CAMPOREZ, J. P. G.; ALMEIDA, F. N.; MARÇAL, A. C. Efeitos do exercício físico sobre a via de sinalização da insulina. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, v. 12, n. 2, p. 172–186, 2013.

CHALLIER, M. Increased Serum Concentrations of Soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts in Patients with Type 1 Diabetes. **Clinical Chemistry**, v. 51, n. 9, p. 1749–1750, 2005.

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.

CODELLA, R. *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise in the syndromic thread of diabetes and autoimmunity. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 2015, n. 19, p. 3709–3722, 2015.

COLBERG, S. R. *et al.* Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 39, n. 11, p. 2065-2079, 2016.

COYLEWRIGHT, M.; RECKELHOFF, J. F.; OUYANG, P. Menopause and hypertension: An age-old debate. **Hypertension**, v. 51, n. 4 PART 2 SUPPL., p. 952–959, 2008.

D'ADAMO, E. *et al.* Improved oxidative stress and cardio-metabolic status in obese prepubertal children with liver steatosis treated with lifestyle combined with Vitamin E. **Free radical research**, v. 47, n. 3, p. 146–53, 2013.

DELBIN, M. A. *et al.* Interaction between Advanced Glycation End Products Formation

and Vascular Responses in Femoral and Coronary Arteries from Exercised Diabetic Rats. **PLOS One**, v. 7, n. 12, p. 1–15, 2012.

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.

FAN, W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. **Cardiovascular Endocrinology**, v. 6, n. 1, p. 8–16, 2017.

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.

FARINHA, J. B. *et al.* Glycemic, inflammatory and oxidative stress responses to different high-intensity training protocols in type 1 diabetes: A randomized clinical trial. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 32, n. 12, p. 1124-1132, 2018.

GARCÍA-CHAPA, E. G. *et al.* Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexican Mestizos. **Biomedical Research International**, v. 2017, 2017.

GAULTON, K. J. Mechanisms of Type 2 Diabetes Risk Loci. **Current Diabetes Reports**, v. 17, n. 72, p. 1–10, 2017.

GENUTH, S. *et al.* Skin Advanced Glycation Endproducts (AGEs) Glucosepane and Methylglyoxal Hydroimidazolone are Independently Associated with Long- term Microvascular Complication Progression of Type I diabetes. **Diabetes**, p. 1–47, 2014.

GEROLDI, D. *et al.* High levels of soluble receptor for advanced glycation end products may be a marker of extreme longevity in humans. **J Am Geriatr Soc.**, v. 54, n. 7, p. 1149–50, 2006.

GEROLDI, D.; FALCONE, C.; EMANUELE, E. Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products: From Disease Marker to Potential Therapeutic Target. **Current Medical Chemistry**, v. 13, p. 1971–1978, 2006.

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

GOLDIN, A. *et al.* Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. **Circulation**, v. 114, n. 6, p. 597–605, 2006.

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.

GOON, J. A. *et al.* Effect of Tai Chi Exercise on DNA Damage, Antioxidant Enzymes, and Oxidative Stress in Middle-Age Adults. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 6, n. 1, p. 43–54, 2009.

GORAYA, T. *et al.* Coronary Atherosclerosis in Diabetes Mellitus A Population-Based Autopsy Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 40, n. 5, p. 946–953, 2002.

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.

GU, Q. *et al.* Contribution of receptor for advanced glycation end products to vasculature-protecting effects of exercise training in aged rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 741, p. 186–194, 2014.

GUAZZI, E. M. *et al.* EACPR / AHA Joint Scientific Statement Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations Writing Committee. **European Heart Journal**, v. 33, p. 2917–2927, 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.

HAN, Y. *et al.* Plasma methylglyoxal and glyoxal are elevated and related to early membrane alteration in young, complication-free patients with Type 1 diabetes. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 305, p. 123–131, 2007.

HUDSON, B. I. *et al.* Soluble levels of receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) and coronary artery disease: The next C-reactive protein? **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 25, n. 5, p. 879–882, 2005.

HOPKINS, W.G. Measures of reliability in sports medicine and science. **Sports medicine**, v. 30, n. 1, p. 1-15, 2000.

IDF- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. sétima edição, 2015.

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.

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.

KARACHALIAS, N. *et al.* Accumulation of fructosyl-lysine and advanced glycation end products in the kidney, retina and peripheral nerve of streptozotocin-induced diabetic rats. **Biochemical Society transactions**, v. 31, n. 1, p. 1423–1425, 2003.

KEANEL, 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.

KISLINGER, T. *et al.* Receptor for Advanced Glycation End Products Mediates Inflammation and Enhanced Expression of Tissue Factor in Vasculature of Diabetic Apolipoprotein E – Null Mice. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, p. 905–910, 2001.

KONG, X. *et al.* Increased plasma levels of the methylglyoxal in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. **Journal of Diabetes**, v. 6, n. 6, p. 535–540, 2014.

KOO, J. *et al.* Treadmill exercise decreases amyloid- β burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer ' s disease. **Experimental Neurology**, v. 288, p. 142–152, 2017.

KOTANI, K. *et al.* Influence of Physical Activity Intervention on Circulating Soluble Receptor for Advanced Glycation end Products in Elderly Subjects. **Journal of Clinical Medical Research**, v. 3, n. 5, p. 252–257, 2011.

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.

KREUTZENBERG, S. V. *et al.* Downregulation of the Longevity-Associated Protein Potential Biochemical Mechanisms. **Diabetes**, v. 59, p. 1006–1015, 2010.

LIANG, F.; KUME, S.; KOYA, D. SIRT1 and insulin resistance. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n. 1, p. 178–183, 2016.

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.

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

LU, C. *et al.* Advanced glycation endproduct (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 32, p. 11767–11772, 2004.

LU, J. *et al.* Increased plasma methylglyoxal level, inflammation, and vascular endothelial dysfunction in diabetic nephropathy. **Clinical Biochemistry**, v. 44, n. 4, p. 307–311, 2011.

LUNA, G. I.; CRISTINA, I.; SANCHEZ, M. N. Association between -308G / A TNFA Polymorphism and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus : A Systematic Review. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 2016, p. 1–6, 2016.

MACÍAS-CERVANTES, M. *et al.* Effect of an advanced glycation end product-restricted diet and exercise on metabolic parameters in adult overweight men. **Nutrition**, v. 31, p. 446–451, 2015.

MATÉS, J. M.; SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, F. M. Role of Reactive Oxygen Species in Apoptosis: Implications for Cancer Therapy. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 32, n. 2, p. 157–170, 2000.

MATHEUS, S. *et al.* Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease : An Update. **International Journal of Hypertension**, v. 2013, p. 1–16, 2013.

MATSUDO, S. *et al.* QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA (IPAQ): ESTUDO DE VALIDADE E REPRODUTIBILIDADE NO BRASIL. **Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.

MATTIELLO-SVERZUT, A. C. *et al.* Morphological adaptation of muscle collagen and receptor of advanced glycation end product (RAGE) in osteoarthritis patients with 12 weeks of resistance training: Influence of anti-inflammatory or glucosamine treatment. **Rheumatology International**, v. 33, n. 9, p. 2215–2224, 2013.

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.

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.

NAKAMURA, K. *et al.* Serum levels of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) are positively associated with circulating AGEs and soluble form of VCAM-1 in patients with type 2 diabetes. **Microvascular research**, v. 76, n. 1, p. 52–6, 2008.

NIN, J. W. M. *et al.* Higher Plasma Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) Levels Are Associated With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes. **Diabetes**, v. 59, p. 2027–2032, 2010.

OGAWA, S. *et al.* Methylglyoxal is a predictor in type 2 diabetic patients of intima-media thickening and elevation of blood pressure. **Hypertension**, v. 56, n. 3, p. 471–476, 2010.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n.2, p. 351-358, 1979.

OLIVEIRA, N. R. C. *et al.* Treadmill Training Increases SIRT-1 and PGC-1 ? Protein Levels and AMPK Phosphorylation in Quadriceps of Middle-Aged Rats in an Intensity-Dependent Manner. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. 1–11, 2014.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global Report on Diabetes**. França, 2016.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity and overweight**. Fact sheet, p. Updated June, 2016.

OTT, C. *et al.* Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox biology**, v. 2, p. 411-429, 2014.

PARVING, H. *et al.* Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients : A global perspective. **Kidney International**, v. 69, n. 11, p. 2057–2063, 2006.

PESTA, D.; RODEN, M. The Janus Head of Oxidative Stress in Metabolic Diseases and During Physical Exercise. **Current Diabetes Reports**, v. 17, n. 41, p. 1–13, 2017.

PINHO, R. A. DE *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.

PRASAD, K. Low Levels of Serum Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products , Biomarkers for Disease State : Myth or Reality. **International Journal of Angiology**, v. 1, n. 212, p. 11–15, 2014.

ROSENTHAL, J.A. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. **Journal of social service Research**, v. 21, n. 4, p. 37-59, 1996.

RUSSELL, R. D. *et al.* Skeletal muscle microvascular-linked improvements in glycemic control from resistance training in individuals with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 40, n. 9, p. 1256–1263, 2017.

SAKAGUCHI, T. *et al.* Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 7, p. 959–972, 2003.

SANTILLI, F. *et al.* Effects of high-amount-high-intensity exercise on in vivo platelet activation: Modulation by lipid peroxidation and AGE/RAGE axis. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 110, n. 6, p. 1232–1240, 2013.

SCHEEDE-BERGD AHL, 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.

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.

SBC, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n.4, p.1- 20, 2013

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018)**. São Paulo, 2015.

SIMMONS, K. M. *et al.* Type 1 diabetes : A predictable disease. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 380–390, 2015.

SINGH, R. *et al.* Advanced glycation end-products : a review. **Diabetologia**, v. 44, p. 129–146, 2001.

SOLOMON, T.PJ. Sources of inter-individual variability in the therapeutic response of blood glucose control to exercise in type 2 diabetes: going beyond exercise dose. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 2018.

SONG, X. M. *et al.* Muscle fiber type-specific defects in insulin signal transduction to glucose transport in diabetic GK rats. **Diabetes**, v. 48, n. 3, p. 664–670, 1999.

- TAM, X. H. L. *et al.* Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 120, n. 2, p. 81–9, 2011.
- TANGVARASITTICHAJ, S. Oxidative stress , insulin resistance , dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 456–480, 2015.
- THOMAS, M. C. *et al.* Relationship Between Levels of Advanced Glycation End Products and Their Soluble Receptor and Adverse Outcomes in Adults With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, p. 1891–1897, 2015.
- URIBARRI, J. *et al.* Restriction of Advanced Glycation End. **Diabetes Care**, v. 34, p. 1610–1616, 2011.
- 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.
- VLASSARA, H.; STRIKER, G. E. REVIEWS AGE restriction in diabetes mellitus : a paradigm shift. **Nature Publishing Group**, v. 7, n. 9, p. 526–539, 2011.
- 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, p. 382–393, 2013.
- WAUTIER, M.; GUILLAUSSEAU, P.; WAUTIER, J. Activation of the receptor for Advanced Glycation End Products and consequences on health. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 11, n. 4, p. 305–309, 2017.
- WRIGHT, K. J. *et al.* Exercise training initiated in late middle age attenuates cardiac fibrosis and advanced glycation end-product accumulation in senescent rats. **Experimental Gerontology**, v. 50, p. 9–18, 2014.
- 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.
- YATES, T. *et al.* Effect of the PPARG2 Pro12Ala Polymorphism on Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Markers of Insulin Sensitivity in Those with an Elevated Risk of Type 2 Diabetes. **PLOS One**, v. 14, p. 1–10, 2015.
- YONEKURA, H. *et al.* Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. **Biochemical Journal**, v. 370, n. 3, p. 1097–109, 2003.

YOSHIKAWA, T.; MIYAZAKI, A.; S.FUJIMOTO. Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females. **Medical Science Monitor**, v. 15, n. 6, p. 65–73, 2009.

ZANUSO, S. *et al.* Exercise in type 2 diabetes : genetic , metabolic and neuromuscular adaptations . A review of the evidence. **British Journal of Sports Medicine**, p. 1–8, 2017.

ZISMAN, A. *et al.* Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. **Nature medicine**, v. 6, n. 8, p. 924–8, 2000.