

EFEITO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO DE LONGA DURAÇÃO NO CONTROLO GLICÉMICO DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE DIABETES *MELLITUS* DO TIPO 2

Pedro Magalhães¹; Nuno Pimenta² & José Duarte³

¹Instituto Politécnico de Bragança, Escola Superior de Educação

²Instituto Politécnico de Santarém, Escola Superior de Desporto de Rio Maior

³Universidade do Porto Faculdade de Desporto, Universidade do Porto

RESUMO

Os efeitos benéficos de programas de exercício de curta duração (4 a 16 semanas) no controlo glicémico de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) estão bem documentados na literatura. Menor consenso existe sobre os efeitos no longo prazo. No presente estudo, procurou-se avaliar os efeitos de um programa de exercício regular de longa duração no controlo glicémico e na resistência à insulina, em doentes com DM2. A amostra foi constituída por um grupo de referência (GR) (n=102) e um grupo de intervenção (GI) (n=23), todos com DM2. Os elementos do GR não participaram em nenhum programa, tendo sido avaliados 1 vez. Os indivíduos do GI foram sujeitos a um programa de exercícios de longa duração (32 meses), com avaliações a cada 4 meses, num total de 9. Entre cada momento de avaliação, foi observado um efeito significativo do programa na redução dos valores médios da glicemia de jejum [-0,119 mmol·L⁻¹ (IC 95%: -0,193 – -0,046)], da resistência à insulina (HOMA-IR) [-0,080 unidades (IC 95%: -0,142 – -0,019)] e da glicemia crónica (HbA1c) [-0,073% (IC 95%: -0,130 – -0,016)]. O programa de exercício, mantido no longo prazo, consistiu numa forma auxiliar de tratamento segura e eficaz na melhoria do controlo glicémico.

Palavras-chave: Diabete *mellitus* do tipo 2; exercício; programa de intervenção; controlo glicémico; HOMA-IR.

ABSTRACT

The beneficial effects of short-term exercise programs (4-16 weeks) in the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) are well documented in the literature. Less consensus exists on the long-term effects. This study aims to evaluate the effects of a long-term exercise program on glycemic control and insulin resistance in patients with DM2. The sample consisted of a reference group (GR) (n=102) and an intervention group (IG) (n=23), all with DM2. The GR subjects did not participate in any program, having been assessed 1 time. Subjects of the GI participated on a long-term exercise program (32 months), with assessments every 4 months in a total of 9 assessments. Between each evaluation, there was a significant effect in reducing the mean values of fasting glucose [-0.119 mmol·L⁻¹ (95% CI: -0.193 – -0.046)], insulin resistance (HOMA IR) [-0.080 units (95% CI: -0.142 – -0.019)] and chronic levels of blood glucose (HbA1c) [-0.073% (95% CI: -0.130 – -0.016)]. The long-term exercise program consisted a safe and effective auxiliary treatment in improving glycemic control.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; exercise; intervention program; glicemic control; HOMA-IR.

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) consiste numa desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada pela perda da homeostasia orgânica à glicose, com conseqüente distúrbio não só no metabolismo dos hidratos de carbono, mas também no das gorduras e das proteínas (World Health Organization, 1999). Entre as diferentes variantes de manifestação da doença, a diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) é aquela que mais tem aumentado a nível mundial (King & Rewers, 1993), representando aproximadamente 90% de todos os casos de DM (Steinberger & Daniels, 2003), com a idade de diagnóstico a ser cada vez mais precoce (American Diabetes Association, 2000).

Com base em vários estudos epidemiológicos, a Federação Internacional da Diabetes (International Diabetes Federation – IDF), estimou que em 2007 cerca de 246 milhões de pessoas sofriam de DM por todo o mundo e prevê que este número possa aumentar para os 380 milhões no ano de 2025 (International Diabetes Federation, 2006). Em Portugal, os números revelam a mesma tendência (Estudo da prevalência da diabetes em Portugal,

2009), contribuindo para o verdadeiro carácter epidémico da doença a nível mundial (King, Aubert, & Herman, 1998), em parte justificado pelo aumento populacional, pelo envelhecimento, pela urbanização e pelo aumento da prevalência da obesidade e da inatividade física (Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004), com custos muito significativos para os sistemas de saúde.

O presente estudo debruçar-se-á sobre a DM2, por ser a mais prevalente (Giorgino, Laviola, & Leonardini, 2005), e por consistir na tipologia que mais benefícios parece ter da realização de exercício físico como forma auxiliar de controlo e tratamento da doença (Colberg, 2003). Este tipo de diabetes, consiste numa situação clínica heterogénea na sua etiopatogenia genético-molecular, onde parece existir uma forte predisposição hereditária, mas que também é, em grande parte, influenciada por fatores ambientais, como os erros ou alterações dos hábitos alimentares e a ausência da prática regular de exercício físico (Hsueh et al., 2000).

A DM2 caracteriza-se essencialmente pela presença prolongada de hiperglicemia, a qual é reconhecida atualmente como o primeiro fator causal na maioria das complicações tardias associadas à doença (Vlassara & Palace, 2002). Os pacientes diabéticos com um mau controlo glicémico estão particularmente em risco de desenvolverem patologias crónicas associadas como a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia, as doenças macro e microvasculares (DCCT Research Group, 1993).

Estudos longitudinais comparando a eficácia do controlo metabólico intensivo relativamente ao convencional na DM2 (UKPDS, 1998), têm demonstrado uma redução na incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes controlados de forma intensiva, o que reforça ainda mais a relação da hiperglicemia crónica com a patologia cardiovascular.

Os doentes com DM2 apresentam normalmente um grau variável de disfunção das células β , em associação a uma resistência à insulina ao nível hepático, adiposo e muscular esquelético, conduzindo por um lado a um excesso de produção de glicose (Henry, 2003) e, por outro, a uma incapacidade de a fazer entrar nos tecidos alvo periféricos (Petersen & Shulman, 2006).

A resistência à insulina pode ser definida como a incapacidade de responder adequadamente às diferentes ações promovidas por esta hormona, nomeadamente manter a homeostasia sanguínea da glicose em resposta a níveis normais de insulina circulante. Desta forma, as células ficam privadas de glicose, o que pode ser crítico para a sua atividade

metabólica (International Diabetes Federation, 2005). A resistência à ação da insulina está presente em aproximadamente 90% dos pacientes obesos com DM2 (Haffner et al., 1999), estando no entanto também presente em pessoas sem a doença.

Embora esteja disponível uma ampla terapêutica medicamentosa para auxiliar o paciente com DM2 a controlar melhor a sua glicemia, a American Diabetes Association (ADA) e a European Association for the Study of Diabetes (EASD), numa declaração de consenso entre as duas organizações (Nathan et al., 2006), referem que deve ser feita uma alteração ao nível dos estilos de vida dos pacientes logo numa primeira fase da intervenção, com o objetivo de reduzir a massa corporal e aumentar os índices de atividade física. Efetivamente, o exercício físico regular tem sido considerado como um componente fundamental de um estilo de vida ativo para o indivíduo portador de DM2 (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001), assim como numa ótica de prevenção primária da doença (Tuomilehto et al., 2001).

Vários estudos experimentais têm demonstrado um efeito benéfico do exercício físico na melhoria do controlo glicémico em doentes com DM2, quer do exercício aeróbio (Alam et al., 2004; Lazarevic et al., 2006; Stolinski et al., 2008), quer do de resistência muscular (Castaneda et al., 2002; Dunstan et al., 2002). No entanto, o treino físico envolvendo ambas as componentes (exercícios aeróbios e de resistência muscular), tem sido referido como a melhor estratégia de intervenção na redução da hiperglicemia crónica neste tipo de doentes (Cuff et al., 2003; Sigal et al., 2007), assim como na melhoria da resistência à insulina (Snowling & Hopkins, 2006). Apesar destes efeitos benéficos do exercício no auxílio ao controlo da doença, existem grandes dificuldades em incorporar nos estilos de vida a prática regular de exercício físico, assim como manter no longo prazo essa prática, limitando o seu sucesso em termos de intervenção terapêutica (Skarfors, Wegener, Lithell, & Selinus, 1987). De facto, um dos pontos cruciais deste tipo de intervenção reside na baixa aderência e motivação destes pacientes para manterem uma prática continuada de exercício físico regular a longo termo, o que pode ajudar também a explicar os baixos níveis de atividade física que, em geral, caracterizam os doentes com DM2 (Gautier, 2004).

Alguns dos estudos que se debruçaram sobre o efeito da atividade física e do exercício físico na DM2 apresentam, regra geral, uma duração relativamente curta (2 a 4 meses) (Nathan et al., 2006, Arora, Shenoy, & Sandhu, 2009), apenas com o intuito de serem observadas alterações associadas a uma mudança dos níveis de atividade física/exercício físico através

da implementação de programas específicos, não refletindo por isso a realidade de uma mudança efetiva do estilo de vida do paciente diabético.

Num dos estudos com um programa de intervenção mais longo que encontramos na literatura (2 anos), foram referidas pelos autores, dificuldades em manter os sujeitos motivados e empenhados no programa de treino, o que, associado ao baixo número de elementos da amostra que concluíram a totalidade do protocolo experimental (6 sujeitos), pode ajudar a explicar o facto de não ter sido identificado nenhum efeito significativo do programa nas variáveis somáticas, metabólicas e das lipoproteínas sanguíneas estudadas (Skarfors, Wegener, Lithell, & Selinus, 1987).

Parece, assim, haver uma escassez de estudos de intervenção com implementação de programas de exercício físico controlados e mais prolongados no tempo, de forma a ser possível perceber como as alterações bioquímicas normalmente observadas no curto prazo, se comportam em períodos de intervenção mais longos. Neste sentido, o presente estudo tem como principal objetivo a avaliação longitudinal do efeito de um programa de intervenção com 5 sessões semanais de exercício físico e com uma duração de 32 meses, no controlo glicémico e na resistência à insulina ao longo do programa e, em simultâneo, identificar o efeito da assiduidade às sessões de exercício na possível variação de cada uma das variáveis avaliadas.

METODOLOGIA

Amostra

Para a realização deste estudo foram constituídos dois grupos: um grupo de referência (GR) e um grupo de intervenção (GI). O GR foi avaliado apenas num momento, com o intuito dos valores recolhidos servirem de referência para a população diabética do tipo 2 acompanhada pelo Centro de Saúde de Bragança (CSB). Os elementos que se mostraram interessados e disponíveis ingressaram no GI, participando no programa “Mexa-se em Bragança” envolvendo avaliações longitudinais com uma periodicidade de 4 meses, durante um período total de 32 meses. Não foi utilizado um grupo de controlo convencional, com avaliações longitudinais coincidentes com os momentos de avaliação do GI por razões éticas, uma vez que pretendia-se estudar o efeito de um programa de intervenção com exercício físico de longo termo. Assim, o GR consistiu numa amostra de 102 indivíduos portadores de

DM2 (53 mulheres e 49 homens com uma média de idades de $65,1 \pm 8,7$ anos), correspondendo a 7,3% do total de pacientes com a doença acompanhados pelo CSB.

Na seleção dos sujeitos que integraram o GR, foram tidos em conta os seguintes critérios de inclusão: DM2 diagnosticada pelo médico de família e referenciados no Sistema Nacional de Saúde como portadores da doença; idade entre os 40 (inclusive) e os 79 anos (inclusive). Todos os elementos participantes no GR deram o seu consentimento informado, assinando um documento contendo esclarecimentos sobre os fundamentos, objetivos e procedimentos a adotar para o presente estudo, assim como dando permissão para a recolha e tratamento dos dados necessários às diferentes avaliações. Foi garantido a todos os participantes o anonimato e a confidencialidade dos dados recolhidos.

A seleção da amostra para a constituição do grupo de intervenção (GI), depois do interesse e da disponibilidade demonstrada pelos próprios, resultou do encaminhamento dos pacientes com DM2 para o programa de intervenção designado “Mexa-se em Bragança” pelos médicos de família do CSB, nomeadamente aqueles que cumprissem os seguintes critérios de inclusão: DM2 diagnosticada há mais de um ano; idade entre os 40 (inclusive) e os 79 anos (inclusive); sem manifestação clínica de complicações crónicas da diabetes; sem terapêutica de insulina; com disponibilidade de participarem nas sessões diárias de exercício. Foram ainda considerados os seguintes critérios de exclusão: condições clínicas que pudessem impedir a realização dos exercícios propostos; condições clínicas em que os exercícios realizados pudessem agravar algum outro tipo de patologia presente, sendo nestes casos o exercício contra indicado; tendência para hiperglicemia grave $>13,9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($>250 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$); propensão para episódios agudos de hipoglicemia; histórico clínico de complicações cardiovasculares. Antes dos elementos do GI iniciarem o protocolo experimental, foram submetidos a uma sessão de esclarecimento onde foram informados sobre os objetivos, os fundamentos e os procedimentos do estudo, assim como dos respetivos riscos decorrentes da realização dos exercícios e dos processos de avaliação. Posteriormente, foi solicitado a todos os que, de forma voluntária, manifestaram interesse em participar, que dessem o seu consentimento informado assinando um documento contendo os esclarecimentos anteriormente transmitidos oralmente, assim como dando permissão para a recolha e tratamento dos dados necessários às diferentes avaliações. Foi também requerido, que todos os elementos da amostra apresentassem uma declaração médica, atestando que não eram portadores de algum tipo de condição em que a prática de exercício físico fosse

contraindicada. Foi igualmente garantido a todos os elementos do GI o anonimato e a confidencialidade dos dados recolhidos. O estudo encontra-se, ainda, de acordo com a Declaração de Helsinki, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Norte.

Cumpridos os critérios acima definidos, foram selecionados 25 sujeitos de ambos os sexos, de raça caucasiana e não participantes do GR, para ingressarem no programa experimental. Após o recrutamento e seleção da amostra, foram ainda considerados critérios de exclusão do estudo: a) a ausência a mais de 20% do total das sessões do programa de treino, e/ou a mais de 15 sessões consecutivas; b) o despoletar de qualquer tipo de patologia que fosse impeditiva, ou prejudicial para o doente, da continuação da realização das sessões de exercício; c) a ausência a 2 ou mais momentos de avaliação consecutivos; e a alteração da medicação anti-diabética durante o tempo de duração do estudo.

No decorrer do 1º ano do programa, dois dos elementos selecionados (um do sexo masculino e outro do sexo feminino) deixaram de comparecer às sessões de exercício, tendo sido excluídos da amostra. Participaram assim nos 8 meses do primeiro ano de intervenção, 23 sujeitos de ambos os sexos (8 homens e 15 mulheres com uma média de idades de $63,7 \pm 6,9$ anos), 18 sujeitos durante os 8 meses do segundo ano (7 homens e 11 mulheres com uma média de idades de $64,6 \pm 7,3$ anos) e 20 durante os 8 meses do terceiro ano (7 homens e 13 mulheres com uma média de idades de $64,5 \pm 7,1$ anos).

Todos os elementos presentes nos 2º e 3º anos do programa, participaram também no primeiro. Assim, ao longo dos três anos de intervenção, saíram 5 sujeitos do primeiro para o segundo ano, tendo dois desses elementos reentrado no terceiro ano do programa.

Quadro 1 – Valores médios e respetivos desvios-padrão das características gerais da amostra para o grupo de referência (GR) e para o grupo de intervenção (GI), por sexo, durante os 32 meses do programa.

Grupo	Sexo	n	Idade (anos)	Estatura (m)
GR (n=102)	F	53	$65,7 \pm 8,2$	$1,52 \pm 0,06$
	M	49	$64,5 \pm 9,3$	$1,67 \pm 0,06$
GI Ano 1 (n=23)	F	15	$63,3 \pm 5,7$	$1,52 \pm 0,07$
	M	8	$62,1 \pm 6,7$	$1,68 \pm 0,04$
GI Ano 2 (n=18)	F	11	$64,6 \pm 5,4$	$1,52 \pm 0,06$
	M	7	$62,0 \pm 7,2$	$1,68 \pm 0,05$
GI Ano 3 (n=20)	F	13	$64,3 \pm 5,4$	$1,51 \pm 0,07$
	M	7	$62,0 \pm 7,2$	$1,68 \pm 0,05$

Intervenção

O programa de exercício físico implementado, no qual participaram os elementos do GI, teve uma ocorrência de 5 sessões de exercício por semana (1 sessão em cada dia da semana de trabalho), durante 8 meses por ano (de outubro a maio do ano civil seguinte), com pausas de duas semanas no período do Natal e de uma semana na Páscoa. Das 5 sessões semanais, 4 eram em meio terrestre no pavilhão municipal (à segunda-feira, terça-feira, quinta-feira e sexta-feira) e 1 em meio aquático nas piscinas municipais (quarta-feira), tendo cada sessão uma duração de 55 minutos. As sessões em meio terrestre consistiram em caminhada vigorosa (velocidade de $\pm 6 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$), exercícios de força muscular e exercícios de estiramento muscular. Em meio aquático foram realizados exercícios variados de hidroginástica, por vezes com recurso a equipamentos específicos, e pequenos jogos lúdicos na parte final das sessões.

Durante as três primeiras semanas, de cada um dos três anos de intervenção, foi aumentada de forma progressiva a duração e a intensidade das sessões de exercício.

Para controlar possíveis tendências para episódios agudos de hipo ou hiperglicemia durante e após as sessões de exercício, foram realizadas medições da glicemia periférica no início e no final de cada sessão, durante as duas primeiras semanas de cada ano de intervenção e, posteriormente, no início e no final de apenas uma das sessões por semana, utilizando o aparelho ACCUTREND® GCT-Roche e as respectivas fitas para a determinação da glicemia. Foi igualmente solicitado aos vários elementos participantes na amostra que efetuassem medições da glicemia posteriormente em casa, duas e quatro horas após cada sessão, nos mesmos dias das medições realizadas no programa, de forma a detetar possíveis tendências para episódios tardios de hipoglicemia.

Foi controlada a assiduidade ao programa de cada um dos elementos do GI e calculado o número médio de vezes por semana que os sujeitos compareceram às sessões de exercício, entre os vários momentos de avaliações. No início e durante todo o programa, foram dados estímulos aos elementos da amostra para manterem uma boa taxa de assiduidade, realçando os benefícios do exercício físico regular para um bom estado de saúde e para o bem-estar geral. Sempre que faltavam mais de dois dias consecutivos, eram contactados via telefónica para averiguação dos motivos da ausência e estimulados a retomar o mais rapidamente possível as sessões de exercício.

Avaliações

Os momentos de recolha de dados ocorreram de 4 em 4 meses, nomeadamente na primeira semana dos meses de outubro, fevereiro e junho, em cada um dos três anos, estão representados na **Figura 1**.

Foram realizadas as seguintes medições morfológicas nos elementos pertencentes ao GR e ao GI: massa corporal (MC) e estatura. A MC foi avaliada com recurso a uma balança electrónica para adultos da SECA, modelo 708 (*Germany*). A estatura foi determinada através de um estadiómetro SECA modelo 242 (*Germany*).

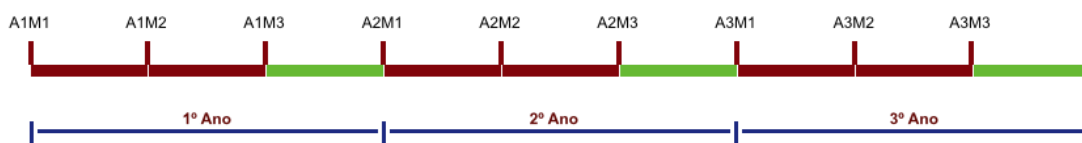


Figura 1 - Momentos de recolha de dados relativos às variáveis de controlo glicémico dos sujeitos do GI.

Legenda: A1M1 – Ano 1 Momento 1; A1M2 – Ano 1 Momento 2; A1M3 – Ano 1 Momento 3; A2M1 – Ano 2 Momento 1; A2M2 – Ano 2 Momento 2; A2M3 – Ano 2 Momento 3; A3M1 – Ano 3 Momento 1; A3M2 – Ano 3 Momento 2; A3M3 – Ano 3 Momento 3.

— Período com sessões de exercício
— Período sem sessões de exercício

Todas estas medidas foram determinadas pelo mesmo avaliador, com os indivíduos da amostra em roupa interior, sem camisola, adoptando uma postura bípede, ortostática, com os membros superiores estendidos ao longo do corpo e com o olhar fixo no infinito.

As colheitas sanguíneas, para a determinação dos parâmetros sanguíneos (HbA1c, glicose e insulina), foram realizadas nos pacientes do GR e do GI em jejum, através de punção venosa num dos braços, após desinfeção da região antecubital anterior com álcool a 95%. Foram utilizados cerca de 10 ml de sangue venoso de uma veia antecubital utilizando seringas Discardit II com agulhas Terumo. A HbA1c foi determinada por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) através de um analisador HA-8140 (HI-Auto A1c) da *Menarini*. A insulina foi analisada por quimioluminescência através de um analisador ADVIA Centaur da *Bayer*. Para determinar a glicose sérica foi utilizado o teste colorimétrico enzimático com glucose-oxidase e peroxidase, com recurso a um auto-analisador Hitachi 917 da *Roche Diagnostics*. A resistência à ação da insulina foi calculada através do modelo de avaliação homeostase (*Homeostasis Assessment Model-insulin resistance index – HOMA-IR*) (Matthews et al., 1985).

O GI realizou todas as avaliações no mesmo laboratório de análises, e os pacientes do GR fizeram as avaliações nos laboratórios onde normalmente faziam as suas análises de rotina.

Procedimentos estatísticos

Foi realizada a análise exploratória dos dados para testar a normalidade das distribuições, através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, e a existência de possíveis *outliers*. As variáveis não normais foram sujeitas a transformação logarítmica.

Foi realizada uma ANOVA fatorial a dois fatores (grupo x sexo), tendo sido observado não haver um efeito significativo dessa interação.

Como as medidas repetidas estão aninhadas nos sujeitos, o conjunto dos dados longitudinais foi tratado como hierárquico, tendo sido testado um modelo linear hierárquico para analisar o efeito do programa na mudança dos vários parâmetros recolhidos no GI ao longo do tempo, tendo sido incluído no modelo o efeito da assiduidade. O modelo foi testado utilizando o software estatístico HML5 (Raudenbush, Bryk, Cheong, & Congdon, 2001).

Numa outra fase foram calculados os quartis de distribuição nos indivíduos do GR nos vários parâmetros analisados (HbA1c, glicose, insulina, HOMA-IR) para servirem de referência à mudança do GI.

À exceção da modelação hierárquica, todos os cálculos estatísticos foram realizados através do software SPSS 16.0.

RESULTADOS

No **Quadro 2**, são apresentados os valores médios e respetivos desvios-padrão da assiduidade (número médio de vezes por semana que os sujeitos participaram nas sessões de exercício) por parte dos elementos do GI, entre os momentos A1M1 e A1M2, A1M2 e A1M3, A2M1 e A2M2, A2M2 e A2M3, A3M1 e A3M2, A3M2 e A3M3. Entre os momentos A1M3 e A2M1, A2M3 e A3M1 não são apresentados valores médios da assiduidade, por corresponderem aos momentos de interrupção das sessões de exercício físico.

Quadro 2 – Valores médios e respetivos desvios-padrão da assiduidade (número médio de vezes por semana que os sujeitos participaram nas sessões de exercício) dos elementos do GI.

	Momentos de Avaliação					
	A1M1 - A1M2	A1M2 - A1M3	A2M1 - A2M2	A2M2 - A2M3	A3M1 - A3M2	A3M2 - A3M3
Assiduidade	3,46 ± 0,60	3,60 ± 0,48	3,62 ± 0,61	3,40 ± 0,56	3,85 ± 0,52	3,72 ± 0,46

No **Quadro 3**, são apresentados os valores médios e respetivos desvios-padrão das variáveis somáticas estatura, massa corporal e IMC, por sexo, do GR e no momento inicial do GI.

Quadro 3 – Valores médios e respetivos desvios-padrão das características somáticas do GR e do GI no momento inicial.

Parâmetro	Sexo	GR	GI
		<i>(momento Inicial)</i>	
Estatura (cm) *	F	151,8 ± 5,6	151,8 ± 7,2
	M	167,1 ± 5,6	167,9 ± 4,4
Massa corporal (kg) *	F	74,7 ± 15,0	76,3 ± 18,2
	M	85,6 ± 12,2	86,5 ± 7,2
Índice de massa corporal (kg·m ⁻²)	F	32,3 ± 5,7	32,8 ± 5,8
	M	30,6 ± 4,2	30,7 ± 2,2

* Diferenças significativas entre os sexos ($p < 0,05$).

Foram identificadas diferenças significativas entre os sexos, no conjunto dos dois grupos, nos parâmetros estatura ($p < 0,05$) e massa corporal ($p < 0,05$). Os elementos do sexo masculino revelaram-se, em termos médios, significativamente mais altos e mais pesados do que os elementos do sexo feminino. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos, para as diferentes variáveis somáticas analisadas.

Os valores médios e respetivos desvios-padrão das variáveis relacionadas com o nível glicémico do GI ao longo do programa, são apresentadas no **Quadro 4**, assim como a variação percentual média ($\Delta\%$) entre os momentos inicial e final.

Quadro 4 – Valores médios e respetivos desvios-padrão do status glicémico do GI, nos 9 momentos de avaliações e variação percentual entre os momentos inicial e final ($\Delta\%$).

Parâmetro	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses	32 meses	$\Delta\%$
Glicose (mmol·L ⁻¹)	9,32 ± 2,60	8,02 ± 1,83	7,22 ± 1,90	8,80 ± 2,47	8,13 ± 1,94	8,31 ± 2,55	8,32 ± 2,22	7,71 ± 1,72	7,18 ± 1,99	-22,98
HbA1c (%)	7,84 ± 2,05	7,50 ± 1,76	7,27 ± 1,69	7,53 ± 1,51	7,21 ± 1,21	7,31 ± 1,60	7,46 ± 1,57	7,13 ± 1,36	6,86 ± 1,30	-11,62
Insulina (UI·dL ⁻¹)	71,20 ± 23,96	69,21 ± 25,70	63,59 ± 18,40	70,92 ± 28,55	58,72 ± 27,54	62,20 ± 24,60	67,96 ± 26,46	58,41 ± 22,48	57,89 ± 21,23	-17,41
HOMA-IR	4,20 ± 1,65	3,51 ± 1,39	2,87 ± 0,91	3,92 ± 1,46	2,96 ± 1,22	3,32 ± 1,51	3,54 ± 1,23	2,78 ± 0,84	2,61 ± 0,90	-35,67

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c; HOMA-IR – *Homeostasis Assessment Model - Insulin Resistance*.

Durante os 32 meses de duração do programa, ocorreu uma redução dos níveis da glicose sanguínea, com uma diminuição de 23,0% da glicose de jejum e de 11,6% da HbA1c. Também os níveis de resistência periférica à ação da insulina, determinada pelo índice HOMA-IR, sofreu uma redução superior a 35%.

A **Figura 2** apresenta a evolução das linhas de tendência individuais da glicose de jejum do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

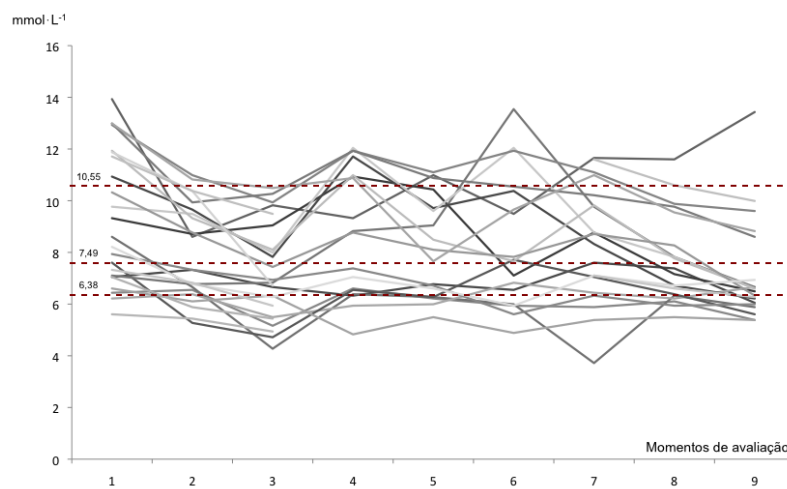


Figura 2 – Evolução das linhas de tendência individuais da glicose de jejum do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

No momento inicial, 8 elementos do GI tinham uma glicose de jejum acima do percentil 75 ($\geq 10,55 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, dos quais apenas 1 permaneceu acima daquele valor de corte no final dos 32 meses.

No canal abaixo do percentil 25 ($< 6,38 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, encontravam-se 2 elementos do GI no momento inicial. Após 32 meses, 9 dos elementos do GI tinham um valor de glicose inferior ao valor de corte definido para esse percentil.

A **Figura 3**, apresenta a evolução das linhas de tendência individuais da HbA1c do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Neste parâmetro, dos 8 elementos do GI que se encontravam acima do percentil 75 ($\geq 8,48\%$) do GR no momento inicial, 5 reduziram a sua HbA1c para um valor abaixo do valor de corte referido, passando a constar no canal formado entre os percentis 50 e 75 ($\geq 6,90$ e $< 8,48\%$). No canal abaixo do percentil 25 ($< 6,13\%$) do GR, encontravam-se 7 elementos do GI

no momento inicial. Após 32 meses, 9 dos elementos do GI tinham um valor de HbA1c inferior ao valor de corte definido para esse percentil.

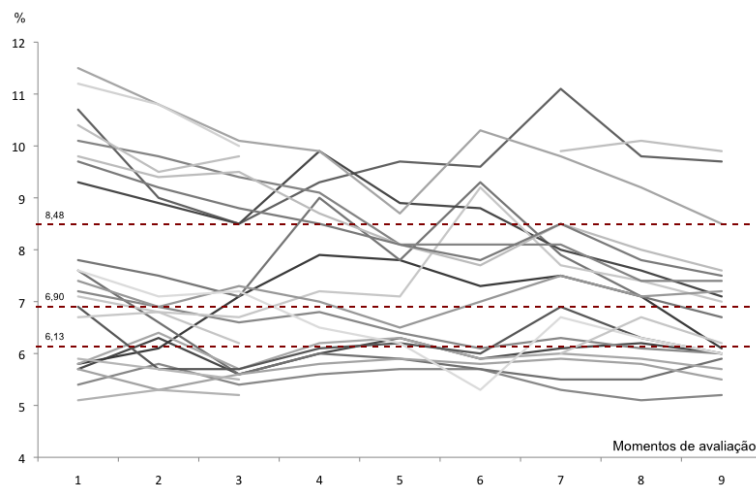


Figura 3 – Evolução das linhas de tendência individuais da hemoglobina glicada A1c do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Na **Figura 4**, são apresentadas as linhas de tendência individuais do índice HOMA-IR do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

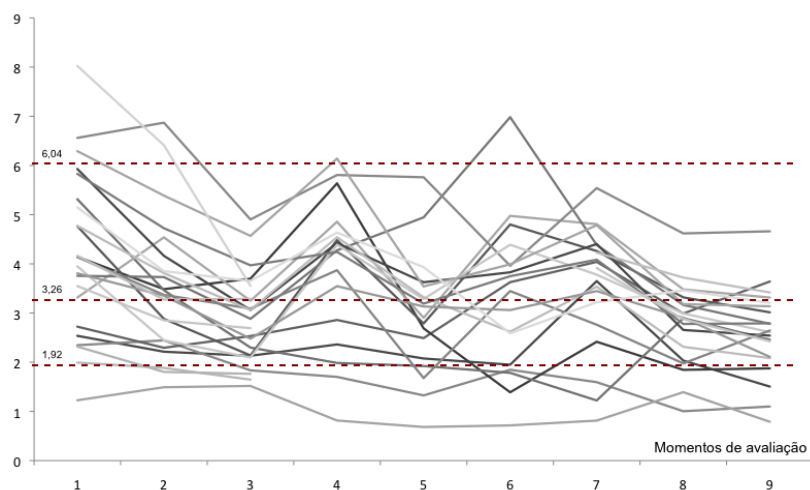


Figura 4 – Evolução das linhas de tendência individuais do índice Homeostasis Assessment Model – Insulin Resistance (HOMA-IR) do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

No momento inicial, 3 elementos do GI encontravam-se acima do percentil 75 ($\geq 6,04$) do índice HOMA-IR relativo ao GR, tendo todos estes sujeitos evoluído para um valor inferior ao valor de corte referido. No final do programa, nenhum dos elementos do GI se encontrava

acima do percentil 75 neste parâmetro. No canal abaixo do percentil 25 (<1,92), encontrava-se apenas 1 elemento do GI no momento inicial, tendo o número de sujeitos aumentado para 4 no final do programa. O canal entre os percentis 25 e 50 ($\geq 1,92$ e $< 3,26$), foi novamente o que mais aumentou o número de elementos presentes do GI entre os momentos inicial e final, tendo passado de 5 para 12 elementos.

No **Quadro 5**, é apresentado o modelo final da Modelação Linear Hierárquica do GI ao longo dos 9 momentos de avaliações, das variáveis relacionadas com o estado glicémico. Esta análise identificou mudanças significativas ao longo dos 32 meses do programa (tempo), nomeadamente nos parâmetros HbA1c, glicose de jejum e HOMA-IR. Assim, por cada período de 4 meses, ocorreu um decréscimo médio de 0,073% da HbA1c, de 0,119 mmol·L⁻¹ da glicose de jejum e de 0,080 do índice HOMA-IR.

Quadro 5 – Especificação dos parâmetros do estado glicémico no modelo final da Modelação Linear Hierárquica no GI, com apresentação dos valores estimados com os respetivos erros-padrão (EP) e intervalo de confiança.

Parâmetro	Valor estimado (EP)	Intervalo de confiança a 95%
HbA1c (%) Efeito fixo		
Ordenada na origem	7,565 (0,319)	6,940 — 8,189
Tempo	-0,073 (0,029)	-0,130 — -0,016
Frequência semanal	-0,101 (0,019)	-0,137 — -0,064
Glicose (mmol·L⁻¹) Efeito fixo		
Ordenada na origem	8,721 (0,449)	7,842 — 9,601
Tempo	-0,119 (0,037)	-0,193 — -0,046
Frequência semanal	-0,300 (0,059)	-0,417 — -0,184
Insulina (pmol·L⁻¹) Efeito fixo		
Ordenada na origem	70,373 (4,900)	60,768 — 79,977
Frequência semanal	-2,621 (0,351)	-3,309 — -1,934
HOMA-IR Efeito fixo		
Ordenada na origem	3,841 (0,254)	3,344 — 4,338
Tempo	-0,080 (0,031)	-0,142 — -0,019
Frequência semanal	-0,241 (0,035)	-0,310 — -0,171

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c; HOMA-IR – Homeostasis Assessment Model - Insulin Resistance.

Por outro lado, o modelo também identificou um efeito significativo da frequência semanal às sessões do programa sobre a evolução da HbA1c, da glicose de jejum, da insulina e do HOMA-IR. Por cada unidade da frequência semanal, ocorreu um decréscimo de 0,101% na HbA1c, de 0,300 mmol·L⁻¹ na glicose, de 2,621 pmol·L⁻¹ na insulina e de 0,241 unidades no índice HOMA-IR.

Foi retirado do modelo final o efeito do tempo no parâmetro insulina, por não ter sido observado uma variação significativa da média desta variável em função daquele fator, isto é, o programa não teve efeitos significativos na mudança observada nesta variável.

DISCUSSÃO

Para este estudo, procurámos idealizar um programa de intervenção com exercício físico, fora do meio laboratorial, que pudesse ser implementado em qualquer comunidade sem grandes exigências em termos de equipamentos, com um reportório de exercícios simples e acessível à generalidade dos doentes com DM2 e que, de acordo com a literatura, melhor pudesse influenciar positivamente o controlo glicémico e a resistência à insulina, de forma a tentar verificar a eficácia da intervenção de longa duração num grupo de doentes com DM2 acompanhados pelo Centro de Saúde de Bragança.

O presente trabalho tem como especial virtude o longo período de intervenção associado aos vários momentos de avaliações intercalares efetuados no GI, facto que possibilitou realçar alguma validade ecológica à intervenção, relativamente ao seu efeito na evolução do controlo glicémico e da resistência à ação da insulina. A execução de programas de intervenção tão longos, designadamente com doentes diabéticos, tem como especial desafio a manutenção dos grupos experimentais ao longo do tempo, talvez também justificado pelos baixos índices de motivação que caracterizam estes doentes (Gautier, 2004), o que pode ajudar a explicar a elevada proporção de indivíduos com DM2 que não é fisicamente ativa (Ford & Herman, 1995; Hays & Clark, 1999). Por outro lado, os indivíduos com menor aptidão física e com maior necessidade de se exercitarem, tendem a abandonar mais facilmente os programas de exercício, evidenciando uma menor complacência com este tipo de intervenções (Bjorgaas, Vik, Stolen, Lydersen, & Grill, 2008). Neste sentido, no presente estudo, houve um grande cuidado relativamente à manutenção dos elementos do GI no programa, tendo sido controlada a assiduidade às sessões de exercício de cada um dos elementos participantes no GI e, sempre que faltavam a mais de duas sessões consecutivas, eram contactados via telefone e estimulados a retomar o mais rapidamente possível.

Uma das observações mais notórias deste estudo residiu no sucesso do programa de treino de longa duração na melhoria das variáveis relacionadas com o controlo glicémico em doentes com DM2. Estes resultados ajudam a realçar o efeito benéfico da prática continuada de exercício físico regular nestes doentes, como forma complementar de tratamento, e a

importância de se arranjar estratégias para manter os participantes motivados e empenhados em programas de intervenção de longa duração.

Um dos estudos de intervenção mais longos que encontramos na literatura (2 anos), publicado por Skarfors et al. (1987), levanta muitas dúvidas relativamente à eficácia do treino físico como forma de tratamento a longo prazo da maioria dos diabéticos do tipo 2. Neste estudo, 8 indivíduos com DM2 foram submetidos a um programa de treino aeróbio, com uma intensidade aproximada de 75% do VO_2 máx, durante 45 minutos, em 2 sessões supervisionadas por semana, e encorajados a realizar uma sessão adicional, sem supervisão, num outro dia da semana. Durante o período de intervenção, foram relatados dois abandonos, dois dos participantes desenvolveram doença das aertérias coronárias e dois ainda viram agravado o estado da diabetes. Nos resultados do estudo, não foi observado um efeito significativo do programa nas variáveis somáticas, metabólicas e nas lipoproteínas sanguíneas, concluindo os autores que, no longo prazo, o exercício não representa uma boa estratégia no tratamento de indivíduos com DM2, principalmente devido à presença de comorbilidades nestes doentes e aos baixos níveis de motivação para a prática de exercício físico. Efetivamente, uma das grandes dificuldades que também sentimos, e que ao mesmo tempo consistiu num grande desafio e preocupação constantes, foi a de manter alguns dos indivíduos motivados, uma vez que evidenciavam sinais de pouca afinidade com a prática de exercício físico.

No nosso estudo foi verificado um efeito significativo do programa na melhoria do controlo glicémico, com reduções médias da glicemia de jejum de -0,119% (IC 95%: -0,193 – -0,046), da resistência à insulina (HOMA-IR) de -0,080 unidades (IC 95%: -0,142 – -0,019), e da glicemia crónica (HbA1c) de -0,073% (IC 95%: -0,130 – -0,016), entre cada um dos momentos de avaliações. Foi também observado um efeito significativo da assiduidade em todos os parâmetros relacionados com o controlo glicémico (glicemia de jejum, insulina de jejum, HOMA-IR e HbA1c), o que mais uma vez vem realçar a importância da regularidade e da consistência da prática de exercício físico na manutenção deste efeito benéfico sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, ao nível da intervenção clínica com estes doentes.

Em termos globais, ao longo de todo o programa, a média da HbA1c decresceu 0,98% (de 7,84% no momento inicial, para 6,86%), atingindo assim um valor abaixo daquele recomendado (7%) para os doentes com DM2 (Sacks et al., 2002). Esta redução reveste-se de extrema importância, uma vez que a relação entre a glicemia e o risco de complicações

macro e microvasculares nestes doentes tem início nos níveis normais de glicose [$<5,6$ mmol·L⁻¹ (<100 mg·dL⁻¹)] (Genuth et al., 2003), exibindo uma relação linear sem a existência de valores de corte específicos (DECODE Study Group, 2003). Estes resultados estão de acordo com os de outros estudos (Alam et al., 2004; Brooks et al., 2007; Castaneda et al., 2002; Dunstan et al., 2002; Lazarevic et al., 2006), onde foi igualmente observado um efeito significativo do exercício na melhoria do controlo glicémico.

Relativamente à resistência à insulina, vários trabalhos disponíveis na literatura também observaram reduções significativas a partir da estimativa do HOMA-IR (Alam et al., 2004; Brooks et al., 2007; Lazarevic et al., 2006), assim como através da técnica clamp euglicémico hiperinsulinémico (Cuff et al., 2003), considerado o método de referência para a determinação da resistência à insulina (Santos et al., 2009), em resultado da implementação de protocolos de treino em doentes com DM2. No estudo de Brooks et al. (2007), por exemplo, foi observada uma redução de 26% do HOMA-IR (momento inicial: $7,1\pm 5,7$; momento final: $5,3\pm 5,5$) em 31 indivíduos com DM2, após um programa de treino de 16 semanas de resistência muscular, com uma intensidade entre 60 e 80% de uma repetição máxima, 35 minutos por sessão, mais 10 minutos de aquecimento e relaxamento. Num outro estudo de Lazarevic et al. (2006), com um protocolo de treino aeróbio estruturado e supervisionado de caminhada com 30 pacientes com DM2, durante 45 a 60 minutos, com uma intensidade de 50 a 75% da frequência cardíaca máxima, 3 a 5 vezes por semana, durante 6 meses, o índice HOMA-IR decresceu de $9,34\pm 3,94$ para $5,49\pm 2,78$ (-41,2%). Ainda não se conhece com detalhe todos os mecanismos relacionados com a redução da resistência à insulina motivada pelo exercício físico regular. Tem, no entanto, sido parcialmente associada a uma diminuição do conteúdo de triglicédeos intramusculares, devido a uma maior capacidade de oxidação dos ácidos gordos (Bruce, Kriketos, Cooney, & Hawley, 2004), assim como a uma redução da gordura visceral (Gan et al., 2003).

Apesar da média do índice HOMA-IR observado no momento inicial do presente estudo não ser das mais elevadas ($4,20\pm 1,65$), em comparação com outros estudos de intervenção com doentes diabéticos do tipo 2 (Alam et al., 2004; Brooks et al., 2007; Lazarevic et al., 2006), a sua evolução favorável ao longo do programa (decréscimo de 35,67%) poderá, em nossa opinião, ser de alguma importância clínica, nomeadamente por refletir uma provável melhoria do controlo glicémico e uma possível redução do risco cardiovascular nestes doentes. No entanto, é fundamental ter consciência de que existem algumas limitações

associadas à aplicação deste método em indivíduos com deficiência na secreção de insulina, como é o caso dos indivíduos com diabetes (Santos et al., 2009), pelo que é necessário ter alguma cautela na interpretação destes resultados.

CONCLUSÃO

A análise dos resultados permite-nos retirar as seguintes conclusões:

1. O programa de intervenção teve um efeito significativo na evolução favorável do controlo glicémico, com a diminuição dos valores médios da HbA1c, da glicemia de jejum e do índice de resistência à insulina (HOMA-IR), tendo-se revelado como uma estratégia terapêutica eficaz como forma complementar de tratamento e controlo da diabetes;
2. A assiduidade às sessões de exercício ao longo do programa teve um efeito significativo na evolução favorável dos valores médios da HbA1c, da glicemia de jejum, da insulina de jejum e do HOMA-IR.

Em termos gerais, podemos concluir que o programa regular e estruturado de exercício físico moderado, mantido no longo prazo de forma adequada, consistiu num meio eficaz na melhoria do controlo glicémico e da resistência à insulina, em doentes diabéticos do tipo 2. O efeito identificado da assiduidade na evolução favorável de algumas das variáveis estudadas, sugere ainda que o volume de treino representa um componente importante na estruturação de um programa de exercício físico regular, como forma complementar de tratamento de doentes com DM2.

REFERÊNCIAS BLIOGRÁFICAS

- Alam, S., Stolinski, M., Pentecost, C., Boroujerdi, M. A., Jones, R. H., Sonksen, P. H., et al. (2004). The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (2), 688-694.
- American Diabetes Association. (2000). Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care*, 23 (3), 381-389.
- Arora, E., Shenoy, S., & Sandhu, J. S. (2009). Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. *Indian J Med Res*, 129 (5), 515-519.
- Bjorgaas, M. R., Vik, J. T., Stolen, T., Lydersen, S., & Grill, V. (2008). Regular use of pedometer does not enhance beneficial outcomes in a physical activity intervention study in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 57 (5), 605-611.

Boule, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Jama*, 286 (10), 1218-1227.

Brooks, N., Layne, J. E., Gordon, P. L., Roubenoff, R., Nelson, M. E., & Castaneda-Sceppa, C. (2007). Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci*, 4 (1), 19-27.

Bruce, C. R., Kriketos, A. D., Cooney, G. J., & Hawley, J. A. (2004). Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 47 (1), 23-30.

Castaneda, C., Layne, J. E., Munoz-Orians, L., Gordon, P. L., Walsmith, J., Foldvari, M., et al. (2002). A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25 (12), 2335-2341.

Colberg, S. (2003). *Actividade física e diabetes*. Barueri: Manole.

Cuff, D. J., Meneilly, G. S., Martin, A., Ignaszewski, A., Tildesley, H. D., & Frohlich, J. J. (2003). Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26 (11), 2977-2982.

DECODE Study Group. (2003). Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*, 26 (3), 688-696.

DCCT Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 329 (14), 977-986.

Dunstan, D. W., Daly, R. M., Owen, N., Jolley, D., De Courten, M., Shaw, J., et al. (2002). High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25 (10), 1729-1736.

Estudo da prevalência da diabetes em Portugal. (2009). Estudo da prevalência da diabetes em Portugal. *Direcção geral da saúde*, disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/noticias/arquivo/2009/3/diabetes.htm>

Ford, E. S., & Herman, W. H. (1995). Leisure-time physical activity patterns in the U.S. diabetic population. Findings from the 1990 National Health Interview Survey—Health Promotion and Disease Prevention Supplement. *Diabetes Care*, *18* (1), 27-33.

Gan, S. K., Kriketos, A. D., Ellis, B. A., Thompson, C. H., Kraegen, E. W., & Chisholm, D. J. (2003). Changes in aerobic capacity and visceral fat but not myocyte lipid levels predict increased insulin action after exercise in overweight and obese men. *Diabetes Care*, *26* (6), 1706-1713.

Gautier, J. F. (2004). Physical activity as a therapeutic tool in type 2 diabetes: the rationale. *Ann Endocrinol (Paris)*, *65* (1 Suppl), S44-51.

Genuth, S., Alberti, K. G., Bennett, P., Buse, J., Defronzo, R., Kahn, R., et al. (2003). Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *26* (11), 3160-3167.

Giorgino, F., Laviola, L., & Leonardini, A. (2005). Pathophysiology of type 2 diabetes: Rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *68* (Supplement 1), S22.

Haffner, S. M., D'Agostino, R., Jr., Mykkanen, L., Tracy, R., Howard, B., Rewers, M., et al. (1999). Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, *22* (4), 562-568.

Hays, L. M., & Clark, D. O. (1999). Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *22* (5), 706-712.

Henry, R. R. (2003). Insulin resistance: from predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. *Clin Ther*, *25* Suppl B , B47-63.

Hsueh, W., Mitchell, B. D., Aburomia, R., Pollin, T., Sakul, H., Gelderem, M. G., et al. (2000). Diabetes in the Old Order Amish. Characterization and heritability analysis of the Amish Family Diabetes Study. *Diabetes Care*, *23* (5), 595-601.

International Diabetes Federation. (2005). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Consult. 3 de Setembro, 2009, disponível em http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf

International Diabetes Federation. (2006). *Diabetes Atlas*. Bruxelas: Internacional Diabetes Federation.

King, H., & Rewers, M. (1993). Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*, *16* (1), 157-177.

King, H., Aubert, R. E., & Herman, W. H. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, *21* (9), 1414-1431.

Lazarevic, G., Antic, S., Cvetkovic, T., Vlahovic, P., Tasic, I., & Stefanovic, V. (2006). A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, *32* (6), 583-590.

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, *28* (7), 412-419.

Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Heine, R. J., Holman, R. R., Sherwin, R., et al. (2006). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, *49* (8), 1711-1721.

Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2006). Etiology of Insulin Resistance. *Am J Med*, *119* (5A), 10S-16S.

Raudenbush, S., Bryk, A., Cheong, Y. F., & Congdon, R. (2001). *HLM 5: Hierarchical linear and nonlinear modeling*. Lincolnwood, IL: Scientific Software International Inc.

Sacks, D. B., Bruns, D. E., Goldstein, D. E., Maclaren, N. K., McDonald, J. M., & Parrott, M. (2002). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, *48* (3), 436-472.

Santos, A. P., Freitas, C., Rodrigues, E., Cardoso, H., Fonseca, H., Palma, I., et al. (2009). *Manual sobre insulino-resistência: Grupo de Estudo da Insulino-Resistência (GEIR) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*.

Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boule, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M., et al. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, *147* (6), 357-369.

Skarfors, E. T., Wegener, T. A., Lithell, H., & Selinus, I. (1987). Physical training as treatment for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes in elderly men. A feasibility study over 2 years. *Diabetologia*, *30* (12), 930-933.

Snowling, N. J., & Hopkins, W. G. (2006). Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*, *29* (11), 2518-2527.

Steinberger, J., & Daniels, S. (2003). Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. An American Heart Association Scientific Statement From the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*, *107*, 1448-1453.

Stolinski, M., Alam, S., Jackson, N. C., Shojaee-Moradie, F., Pentecost, C., Jefferson, W., et al. (2008). Effect of 6-month supervised exercise on low-density lipoprotein apolipoprotein B kinetics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, *57* (11), 1608-1614.

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

UKPDS. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, *352* (9131), 837-853.

Vlassara, H., & Palace, M. R. (2002). Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med*, *251* (2), 87-101.

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, *27* (5), 1047-1053.

World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Report of a WHO Consultation*.