



Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Campus de Bauru
Faculdade de Ciências



Leonardo Cordeiro Teixeira

Reversibilidade do diabetes mellitus tipo 2 por meio do exercício físico

Bauru
2023

Leonardo Cordeiro Teixeira

Reversibilidade do diabetes mellitus tipo 2 por meio do exercício físico

Orientador: Prof Dr Anderson Saranz Zago

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade de Ciências da Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” -
Campus de Bauru, para obtenção do grau de
Bacharel em Educação Física.

Bauru

2023

Teixeira, Leonardo Cordeiro.
Reversibilidade do diabetes mellitus tipo 2 por
meio do exercício físico/ Leonardo Cordeiro
Teixeira, 2023
67 f.

Orientador: Anderson Saranz Zago

Monografia (Graduação)-Universidade Estadual
Paulista (Unesp). Faculdade de Ciências, Bauru,
2023

1. Diabetes. 2. Reversibilidade. 3. Exercício.
I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de
Ciências. II. Título.

Banca examinadora

Anderson Saranz Zago

Márcio Pereira da Silva

Sérgio Tosi Rodrigues

Bauru, 30 de novembro de 2023

Resumo

Diabetes mellitus tipo 2 é uma doença com prevalência alarmante e sérias consequências. Muitos avanços tecnológicos foram realizados para seu tratamento e ela tem sido alvo de muitos estudos, mas é uma doença muito complexa que envolve o metabolismo e, portanto, há muito para se descobrir. A prática de exercício físico tem se mostrado muito eficaz no controle glicêmico tanto à curto quanto longo prazo, sendo indispensável no tratamento da doença. No entanto, poucos entre os estudos são voltados para a reversão da doença, já que ela é classificada como crônica. O objetivo deste trabalho é justamente identificar os avanços na reversibilidade do diabetes mellitus tipo 2 por meio do exercício físico. Nessa revisão de literatura sistematizada, 8 pesquisas foram selecionadas de um total de 274 para discorrer sobre os avanços na reversibilidade do diabetes mellitus tipo 2. Foi possível concluir que há a possibilidade de remissão da doença, mas ainda são necessários mais estudos de longo prazo sobre a questão da reversibilidade.

Palavras chave: Reversibilidade, Diabetes, Exercício.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a disease with alarming prevalence and serious consequences. Many technological advances have been made for its treatment and it has been the subject of many studies, but it is a very complex disease that involves metabolism, so there is a lot to discover. The practice of physical exercise has been shown to be very effective in glycemic control in both the short and long term, being essential in the treatment of the disease. However, few between the studies are aimed at reversing the disease, as it is classified as chronic. The objective of this work is precisely to identify advances in the reversibility of type 2 diabetes mellitus through physical exercise. In this systematized literature review, 8 studies were selected from a total of 274 to discuss advances in the reversibility of type 2 diabetes mellitus. It was possible to conclude that there is the possibility of remission of the disease, but more long-term studies are still needed about reversibility.

Keywords: Reversibility, Diabetes, Exercise.

SUMÁRIO

1 Introdução	8
2 Metodologia.....	11
3 Resultados	13
4 Discussão.....	27
5 Conclusão	29
Referências	30

1 Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2023), diabetes é uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o corpo não consegue utilizar eficazmente a insulina que produz. De acordo com a Federação Internacional do Diabetes (IDF) (2021), a insulina é um hormônio essencial produzido no pâncreas. Permite que a glicose da corrente sanguínea entre nas células do corpo sendo convertida em energia ou armazenada. A insulina também é essencial para o metabolismo de proteínas e gorduras. A falta de insulina ou a incapacidade das células de responder a ela eleva os níveis de glicose no sangue (hiperglicemia), que é o indicador clínico de diabetes.

Para ser caracterizado como diabetes, os seguintes critérios devem ser atendidos: a glicemia em jejum, de no mínimo 8 horas, deve ser maior ou igual a 7 mmol/L (126 mg/dL); o teste de tolerância a 75 g de glicose oral (OGTT) deve ser maior ou igual a 11,1 mmol/L (200 mg/dL); a hemoglobina glicada (HbA1c) deve ser igual ou maior a 48 mmol/mol (6,5%), na presença de sintomas de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, perda de peso inexplicável, entre outros), uma aferição aleatória da glicemia deve ser igual ou superior a 11,1 mmol/L (200 mg/dL). (IDF, 2021)

O diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é o tipo mais comum. Está frequentemente associado à obesidade e ao envelhecimento. Tem início insidioso e é caracterizado por resistência à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células beta (β) pancreáticas (RODAK et al, 2022). A resistência à insulina é definida como uma capacidade de resposta reduzida de uma célula-alvo ou de um organismo inteiro à concentração de insulina à qual é exposta. Deve-se reconhecer que a resistência à insulina *in vivo* está ligada à hiperinsulinemia. A insulina (assim como qualquer hormônio) estimula agudamente sua célula-alvo e simultaneamente redefine a capacidade de resposta da célula-alvo às suas doses subsequentes. Um nível elevado sustentado de insulina, independentemente da sua origem, normalmente leva à resistência generalizada à insulina (SHANIK et al, 2008).

Há dois conceitos interessantes quando se trata de deficiência parcial de secreção de insulina pelas células β pancreáticas no DMT2, toxicidade da glicose e exaustão das células β . A exposição crônica a concentrações suprafisiológicas de glicose pode ocasionar dano fisiológico e potencialmente irreversível às células β , o

que é definido como toxicidade da glicose na ilhota. A exaustão das células β refere-se a uma depleção física dos estoques de insulina das células β , secundária à estimulação crônica e prolongada com secretagogos de glicose, de modo que a secreção de insulina não é possível; mas nesse caso é reversível, basta que as células β descansem (ROBERTSON, 2003).

No DMT2, a resistência à insulina pode ser um defeito adquirido e a secreção prejudicada de insulina é o fator genético. No entanto, considerando a toxicidade da glicose, pode-se esperar que pessoas com DMT2 tenham resistência à insulina e secreção prejudicada de insulina, independentemente de causas genéticas, apenas porque são hiperglicêmicas (GERICH, 1998).

Pick et al (1998) realizaram um experimento com ratos, dividindo-os em 3 grupos: magros, obesos e obesos diabéticos. Eles analisaram como as células β se comportam em cada grupo. No começo, houve aumento da massa de células β nos grupos obeso e obeso diabético, devido à maior exigência de secreção de insulina, devido à resistência à mesma, ficando com o dobro do tamanho da massa de células β no grupo magro. Após mais algumas semanas, a massa de células β no grupo obeso diabético estava da mesma forma, enquanto a do grupo obeso se encontrava com o dobro do tamanho, ou seja, 4 vezes maior que a do grupo magro; e a do grupo obeso diabético estava começando a diminuir. Essa diferença do grupo obeso diabético para o grupo obeso foi ocasionada por uma maior taxa de morte das células β por apoptose do que sua gênese, podendo a alta taxa de apoptose ter sido proveniente tanto de fatores genéticos, quanto pela toxicidade da glicose.

Segundo McCombe et al (2017), a remissão do DMT2 é deixar de ter a doença, pelo menos durante um período, mas atualmente é muito raramente alcançada ou registrada. Não há consenso sobre os critérios para remissão do diabetes, mas todos os estudos que abordam o assunto utilizam estar abaixo de um ou mais dos limites que caracterizam a doença. Segundo Buse et al (2009), se cura significa remissão que dura a vida toda, então, por definição, um paciente nunca poderia ser considerado curado enquanto ainda estivesse vivo. Sendo assim, para que os termos cura e reversão possam ser empregados no DMT2, a remissão prolongada é a remissão completa que dura mais de 5 anos e pode ser considerada operacionalmente uma cura, pois a chance de a doença voltar a se manifestar se torna muito menor.

Segundo a IDF (2021), o diabetes mellitus é uma das emergências de saúde global com crescimento mais rápido no século XXI. Em 2021, estimava-se que 537 milhões de pessoas tinham diabetes mellitus, e que este número deveria atingir 643 milhões até 2030 e 783 milhões até 2045. No Brasil, são 15,7 milhões de pessoas de 20 a 79 anos de idade com diabetes mellitus, sendo o país com mais diabéticos nas Américas do Sul e Central.

Vários tipos de atividade física, incluindo programas de exercícios físicos, podem melhorar muito a saúde e o controle glicêmico de indivíduos de todas as idades com DMT2, incluindo exercícios de flexibilidade e equilíbrio em adultos (KANALEY et al, 2022).

Após um protocolo de exercício físico agudo de natação realizado com ratos com DMT2, Matos et al (2010) constataram uma redução de 66% da glicemia em jejum e um aumento da quantidade de GLUT-4 na membrana dos músculos esqueléticos.

O aumento na captação de glicose do sangue durante o exercício surge tanto de um aumento na entrega de glicose ao músculo em contração, como resultado do fluxo sanguíneo elevado no músculo esquelético, quanto de um aumento na captação de glicose no músculo, conforme medido pela diferença arteriovenosa de glicose (SUH et al, 2007).

O exercício aeróbico prolongado e contínuo de intensidade moderada a alta é tão eficaz quanto o de intensidade baixa a moderada na redução da HbA1c no sangue, na elevação da massa muscular e no aumento da capacidade oxidativa do corpo inteiro e do músculo esquelético em pacientes obesos com DMT2 (HANSEN et al, 2009).

Segundo Giessing et al (2022) em seu experimento, o treinamento resistido de alta intensidade resultou em mudanças positivas na composição corporal, incluindo redução da gordura corporal e aumento da massa muscular, além de melhorias na HbA1c e mudanças significativas no bem-estar subjetivo e na qualidade de vida.

Antes de escolher as modalidades de exercício mais adequadas, o estágio da doença do paciente deve ser bem caracterizado e um teste de esforço com eletrocardiograma deve ser considerado. Pacientes obesos recentemente

diagnosticados com DMT2 se beneficiarão mais com treinamento aeróbio diário de intensidade moderada em combinação com restrição na ingestão de energia e pelo menos uma sessão de exercícios resistidos por semana para evitar a perda de massa magra. Para pacientes com DMT2 de longa data, tratados com insulina, nos quais geralmente prevalecem comorbidades, deve ser prescrito um programa de exercícios contendo exercícios aeróbios e resistidos intermitentes de intensidade relativamente alta (PRAET e VAN LOON, 2007).

Com tudo isso em mente, o presente trabalho busca identificar os avanços realizados na reversibilidade do DMT2 por meio do exercício físico, a partir da realização de uma revisão de literatura.

2 Metodologia

Na base de dados online de artigos científicos Pubmed, foram pesquisados os termos: “type 2 diabetes mellitus and reversibility and exercise”. A pesquisa gerou 274 resultados sendo todos analisados pelo pesquisador principal. Como critério de inclusão, o artigo deveria conter a palavra diabetes combinada com exercício ou reversibilidade. Após análise dos títulos, foram selecionados 131 artigos. Para a seleção dos resumos, os critérios utilizados foram: O artigo aborda o DMT2; o artigo é sobre reversibilidade ou remissão do DMT2 ou suas complicações; o artigo aborda o exercício físico. Se o resumo atendesse, pelo menos, a 2 desses critérios, seria incluído na seleção. Após a análise dos resumos, foram selecionados 54 artigos. Por fim, após a leitura de todos esses artigos por completo, apenas 8 artigos abordaram os critérios da seleção final, sendo eles: abordar a reversibilidade ou remissão do DMT2 por meio do exercício físico (com ou sem outras intervenções) ou apresentar um tratamento a longo prazo da doença com exercício físico mostrando a situação do DMT2 antes e após o tratamento, sendo selecionados portanto, 8 artigos (figura 1).

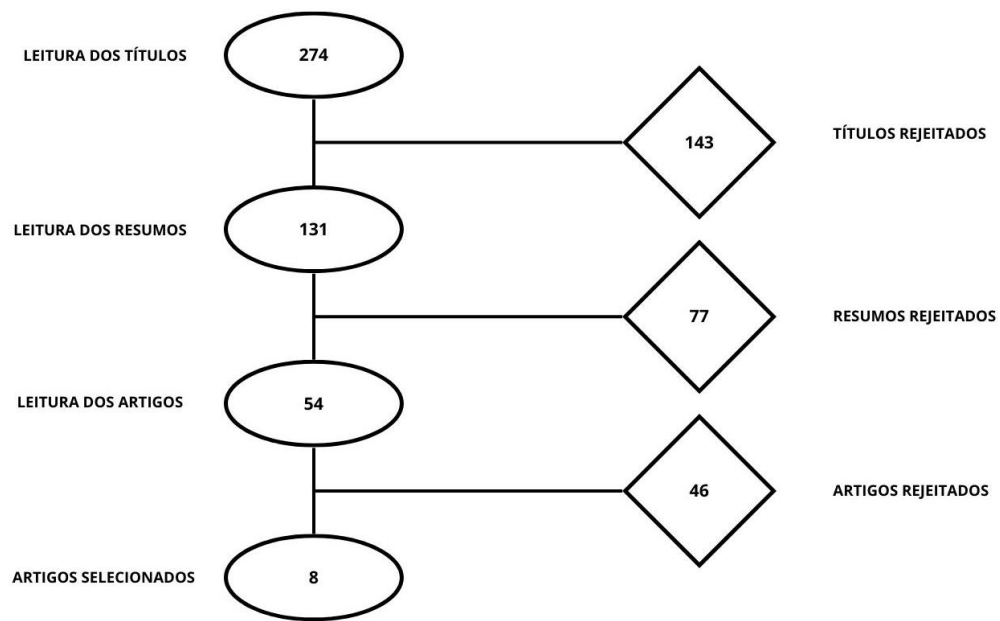


Figura 1 – Diagrama da seleção dos artigos

Considerando que há alguns elementos do processo de revisão sistemática, mas não atende todos os seus critérios, segundo Grant e Booth (2009), esta revisão é caracterizada como revisão sistematizada.

3 Resultados

Nesta seção serão apresentados os resumos dos textos selecionados com foco para a metodologia utilizada e os resultados mais relevantes.

TEXTO 1

A Clinical Trial to Maintain Glycemic Control in Youth with Type 2 Diabetes¹

O estudo TODAY comparou a monoterapia com metformina com duas abordagens alternativas, uma combinando metformina com um segundo agente farmacológico (rosiglitazona) e outra combinando metformina com um programa intensivo de intervenção no estilo de vida. A inscrição começou em 2004 e terminou em 2009. O acompanhamento continuou até fevereiro de 2011, um ponto de parada predeterminado que proporcionou um mínimo de 2 anos de acompanhamento para todos os participantes. Os critérios de elegibilidade incluíram idade entre 10 e 17 anos, DMT2 há menos de 2 anos e a disponibilidade de um cuidador adulto que estivesse disposto a apoiar ativamente a participação no estudo. 699 adolescentes participaram do experimento, sendo 232 para o grupo metformina, 233 para o grupo metformina e rosiglitazona e 234 para o grupo metformina e estilo de vida.

As metas primárias de mudança de comportamento no programa de estilo de vida incluíam equilíbrio energético (alimentação e atividade física) e envolvimento/apoio familiar. O programa promoveu mudanças pequenas e sucessivas nos comportamentos alimentares e de atividade física dos participantes por meio do uso de estratégias de mudança de comportamento baseadas em evidências, como o auto monitoramento (registrando os comportamentos alvo em formulários chamados “Registros de estilo de vida” e gráficos de mudanças de peso), estabelecimento de metas, reforço para cumprimento de metas, controle de estímulos, apoio social, resolução de problemas e técnicas motivacionais. Intervencionistas treinados administravam o programa.

A meta de atividade física era de 200 minutos por semana de atividade de intensidade moderada a vigorosa para a maioria dos participantes e até 300 minutos

¹ TODAY Study Group; Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, Cuttler L, Nathan DM, Tollefsen S, Wilfley D, Kaufman F. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**. 2012 Jun 14;366(24):2247-56. doi: 10.1056/NEJMoa1109333.

por semana para esses participantes que entraram no estudo já praticando alguma atividade física regular. Os participantes foram incentivados a se envolver em mais atividades de estilo de vida, como passear com animais de estimação, ir de bicicleta para a escola e usar escadas em vez de usar elevadores, bem como aumentar o envolvimento em atividades planejadas de intensidade moderada a alta.

O resultado primário do TODAY é o tempo até a falha do tratamento, definido de uma das duas maneiras a seguir: todos os valores regularmente programados de hemoglobina A1c (HbA1c) $\geq 8\%$ durante um período de 6 meses ou a incapacidade de desmamar da terapia temporária com insulina dentro de 3 meses após descompensação metabólica aguda (TODAY, 2007). 319 adolescentes alcançaram esse resultado primário, em média, em 11,5 meses.

A mudança na massa gorda em relação ao valor basal diferiu significativamente entre os grupos de tratamento devido a uma diferença significativa entre os grupos metformina mais rosiglitazona e metformina mais estilo de vida. Não houve diferenças significativas entre os grupos para qualquer outro resultado. A metformina combinada com intervenção no estilo de vida não foi melhor do que a metformina isoladamente na manutenção do controle glicêmico.

TEXTO 2

Combined exercise training improves specific domains of cognitive functions and metabolic markers in middle-aged and older adults with type 2 diabetes mellitus²

O desequilíbrio metabólico causado pelo DMT2 pode afetar a saúde cerebral, exacerbando vários processos de doenças neurodegenerativas que reforçam o intrincado relacionamento entre DMT2 e deficiências cognitivas. Adultos fisicamente inativos e idosos com DMT2 participaram deste ensaio clínico controlado. Eles foram divididos em dois grupos: grupo controle e grupo de exercício. O grupo de exercício

² Silveira-Rodrigues JG, Pires W, Gomes PF, Ogando PHM, Melo BP, Aleixo IMS, Soares DD. Combined exercise training improves specific domains of cognitive functions and metabolic markers in middle-aged and older adults with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**. 2021 Mar;173:108700. doi:10.1016/j.diabres.2021.108700.

realizou 8 semanas de treinamento combinado e o grupo controle foi orientado a manter sua rotina.

Foram realizados exercícios aeróbios em esteira e sessão de treinamento resistido em máquinas e pesos livres. Seis exercícios de força foram incluídos no treinamento de resistência: pulldown com pegada reversa, leg press, máquina de supino, máquina de elevação de panturrilha, supino com halteres e flexões abdominais. Tanto o número de repetições quanto o peso tiveram aumentos progressivos na intensidade no momento em que o voluntário conseguia realizar uma repetição a mais que a amplitude exigida (a carga era aumentada na próxima sessão de treinamento). O intervalo de descanso entre as séries e exercícios foi de 60 segundos em todas as fases do treinamento.

Os dados mostraram que 8 semanas desse treinamento melhoraram as funções executivas e a atenção/concentração, que são domínios específicos das funções cognitivas comumente afetadas pelo DMT2. O estudo mostrou que o programa de exercícios pode contribuir para mitigar ou reverter o curso natural da doença na função cerebral, trazendo benefícios importantes em indivíduos com DMT2 que apresentam maior comprometimento cognitivo.

Observou-se interação grupo-tempo para concentrações de insulina em jejum, e a análise mostrou que a concentração em jejum de insulina foi mantida no grupo de exercício, enquanto no grupo controle aumentou. Peso corporal, glicemia em jejum, pressão arterial, triglicerídeos e colesterol LDL não exibiram interações significativas no tempo do experimento e demonstraram efeitos triviais. Um efeito de tempo foi observado para a frutossamina, colesterol total e colesterol HDL. Frutossamina aumentou enquanto o colesterol total e o colesterol HDL diminuíram da mesma forma em ambos os grupos após a intervenção.

TEXTO 3

Daily 2-only meals and exercise' lifestyle modification for remission of type 2 diabetes mellitus: A therapeutic approach³

³ Dixit JV, Giri PA, Badgujar SY. 'Daily 2-only meals and exercise' lifestyle modification for remission of type 2 diabetes mellitus: A therapeutic approach. **Journal of Family Medicine and Primary Care**. 2022 Sep;11(9):5700-5703. Doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_129_22.

O estudo afirma que medicamentos controlam os sintomas do diabetes, mas não podem impedir a progressão da doença e raramente levam à remissão completa e à reversão da doença. A modificação do estilo de vida tem o potencial de preencher esta lacuna no tratamento do diabetes. No entanto, embora as modificações no estilo de vida sejam universalmente reconhecidas como o tratamento de primeira linha do DMT2, não é a atual primeira linha de prática na Índia. Isto pode ser atribuído à falta de informação, educação e comunicação em um nível comunitário. Os médicos de família têm um grande papel no mesmo.

Os seguintes exames foram prescritos aos pacientes: HbA1c mensalmente, açúcar no sangue antes e depois das refeições duas vezes ao dia com um glicosímetro, pressão arterial, peso e circunferência da cintura mensalmente, insulina em jejum. O paciente deveria fazer apenas duas refeições por dia, cada refeição contendo a ordem dos seguintes alimentos:

Primeiro – Seis a oito frutas secas (quatro amêndoas e quatro nozes) para ácidos graxos ômega e micronutrientes (excluindo açúcares, frutas secas, como passas, tâmaras e damasco)

Segundo – Uma tigela de salada para fibras e saciedade precoce (excluindo vegetais que contêm açúcar – beterraba, cenoura)

Terceiro – Uma tigela de feijão/leguminosas germinadas ou dois ovos cozidos para proteínas e micronutrientes

Quarto – Alimentos cozidos em casa para refeição (cozidos sem açúcar, açúcar mascavo, mel ou substitutos do açúcar).

O paciente só poderia tomar líquidos como água, chá ou café sem qualquer sabor adicionado ou leite diluído entre essas duas refeições, com tudo isso sem açúcar, açúcar mascavo, mel ou substitutos do açúcar. O paciente deveria caminhar no mínimo 4,5 km em 45 min diariamente.

Um dos resultados notáveis desta série de casos foi a descontinuação completa dos medicamentos nos pacientes dentro de um mês após o início. O plano proposto neste estudo (“2-OMEX”) baseia-se na hipótese de que a limitação da frequência das refeições limita os picos de insulina e, assim, reduz a causa da resistência à insulina e, em última análise, reduz na incidência resultante de obesidade. Esta série de casos

mostrou que houve aproximadamente 8–12% de perda de peso e redução de 12–14% da circunferência da cintura.

TEXTO 4

Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes⁴

O programa de treinamento físico consistiu em 8 semanas de ciclismo ergométrico realizado 3 dias por semana sob supervisão em laboratório para dois grupos: diabéticos e controle. Durante as 4 semanas iniciais, os indivíduos exercitaram-se no mínimo duas vezes por semana a 70% do pico da capacidade respiratória (VO_2 pico) pré-treino, de modo que no final da semana 4, eles pedalavam continuamente por 60 minutos. No terceiro dia de treinamento, e após um breve aquecimento (10 min), os indivíduos realizaram sessões curtas de exercícios (~3 min) de ciclismo intenso (~80 de VO_2 pico) separados por 2 min de recuperação ativa (~50% do VO_2 pico), para um tempo total de exercício de cerca de 50 min. O número de séries de exercícios durante o treinamento intervalado foi aumentado progressivamente, de modo que, ao completar a semana 4, os indivíduos foram capazes de realizar oito séries de trabalho. Após a semana 4 de treinamento físico, o VO_2 pico foi reavaliado e o programa de treinamento ajustado, de modo que durante as 4 semanas restantes os indivíduos pedalaram por cerca de 60 minutos a 70% de seu "novo" VO_2 pico duas vezes por semana, enquanto a sessão de treinamento intervalado de alta intensidade foi realizada a 85% do VO_2 pico com o mesmo intervalo trabalho-descanso. Ao final do programa de treinamento de 8 semanas, os sujeitos realizaram um terceiro e último teste de VO_2 pico. As taxas de oxidação de carboidratos e gorduras no corpo inteiro foram determinadas a partir de calorimetria indireta durante um passeio de 20 minutos a 65% do VO_2 pico pre-treino durante a primeira e a última semana do programa.

A captação de glicose estimulada por insulina no corpo inteiro foi prejudicada em pacientes com DMT2 (redução de 60% em comparação com indivíduos controle) antes da intervenção de treinamento físico. Apesar de um aumento relativo

⁴ Bruce CR, Kriketos AD, Cooney GJ, Hawley JA. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004 Jan;47(1):23-30. Doi: 10.1007/s00125-003-1265-7.

semelhante na sensibilidade à insulina em ambos os grupos após o treinamento físico, a captação de glicose estimulada pela insulina no corpo inteiro permaneceu marcadamente prejudicada nos indivíduos com DMT2.

Houve um efeito principal para a concentração de glicose no sangue em jejum, sendo maior em pacientes com diabetes tipo 2 em comparação com o grupo controle, mas ainda distante da normoglicemia. O treinamento resultou em uma redução na insulina plasmática em jejum. A HbA1C estava aumentada no grupo diabético. Triglicerídeos plasmáticos, colesterol HDL, LDL e VLDL foram semelhantes entre os dois grupos experimentais e não mudou após o programa de treinamento.

TEXTO 5

Effects of lifestyle interventions on rural patients with type 2 diabetes mellitus⁵

Um sistema de aquisição e processamento de dados do metabolismo humano (Human Metabolism Analyzer) construído e implementado pela Administração Geral do Esporte da China em 2018 analisa com precisão os efeitos dos tipos de alimentos, sequência de ingestão de alimentos, modo e cronograma de atividade/exercício na produção e consumo de glicose no sangue, fornecendo assim intervenções simples e eficazes para pacientes com DMT2.

Foram selecionados aleatoriamente dez vilarejos rurais no município de Chaoshui, cidade de Penglai, província de Shandong, China, para realizar exames de DMT2 entre residentes permanentes com 50 anos ou mais. Cada aldeia rural representou um grupo e 12 pacientes com DMT2 foram selecionados aleatoriamente de cada grupo para participar deste estudo.

As intervenções no estilo de vida incluíram mudança na ordem das refeições, ou seja, comer na seguinte ordem: verduras, carnes e ovos e carboidratos, sem limitação na quantidade de carboidratos e variedade alimentar; ajuste do horário de atividades, ou seja, atividades internas de 30 minutos para 120 minutos após a refeição, como tarefas domésticas e caminhada lenta e exercício resistido, incluindo

⁵ Wang B, Mu XL, Zhao J, Jiang HP, Li SS, Yan G, Hua YY, Ren XY, Xing LX, Liang Y, Zhang SD, Zhao YC. Effects of lifestyle interventions on rural patients with type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**. 2020 Jun 15;11(6):261-268. doi: 10.4239/wjd.v11.i6.261.

agachamento, ficar sobre calcanhares, ficar na ponta dos pés, exercícios com faixa de resistência e prancha (8 a 10 vezes cada), 3 a 5 vezes por semana sob orientação de um especialista em reabilitação; e respiração abdominal reversa, ou seja, inspirar lentamente pelo nariz enquanto contrai o abdômen, prender a respiração por 3 a 5 segundos e depois expirar lentamente pela boca enquanto relaxa o abdômen; a técnica foi repetida após 2 a 3 rodadas de respiração normal, com 10 a 15 ciclos por sessão, 3 a 5 vezes por dia. Após 3 meses de intervenção, glicemia de jejum, circunferência da cintura, pressão arterial, índice de massa corporal (IMC), composição corporal e função motora foram medidas e registradas.

A absorção de nutrientes e o índice glicêmico estão relacionados à ordem das refeições, e os alimentos com alto índice glicêmico estão associados a um aumento mais significativo nos níveis de glicose no sangue pós-prandial e a uma hiperglicemia mais sustentada, que contribuem para a hiperglicemia pós-prandial e níveis elevados de insulina. Portanto, dietas individualizadas baseadas na capacidade digestiva (padrão de secreção de ácido gástrico) podem garantir nutrição adequada e baixo índice glicêmico, ao mesmo tempo que orientam a ordem das refeições (vegetais e proteínas animais primeiro, seguidos de carboidratos). A glicemia começa a aumentar 30 minutos após uma refeição, atinge o pico aproximadamente 60 minutos após uma refeição e depois diminui gradualmente até o nível basal 120 minutos após uma refeição. Portanto, qualquer atividade interna ou externa 30-120 minutos após uma refeição ajuda a reduzir a glicemia pós-prandial, a síntese de gordura e o armazenamento de glicogênio por meio do consumo de glicose. Ao ativar a via reflexa nervosa, a respiração abdominal reversa aumenta o metabolismo da gordura visceral, e uma redução da gordura visceral nas células do fígado, podendo melhorar a resistência à insulina. O exercício resistido aumenta a quantidade e a força dos músculos, expelle a gordura dos músculos e melhora a resistência à insulina.

Entre os indivíduos que receberam medicamentos hipoglicemiantes, a dose foi ajustada (reduzida em aproximadamente 20%) 2 a 3 vezes com base na glicemia em 54 pacientes e foi reduzida gradualmente e descontinuada em 5 pacientes dentro de 3 meses, sem flutuações significativas na glicemia após redução e retirada da dose. Após intervenções no estilo de vida, vários indicadores metabólicos, como circunferência da cintura, IMC, glicemia de jejum e pressão arterial, melhoraram significativamente.

TEXTO 6

Fifty- two—Week Treatment With Diet and Exercise Plus Transdermal Testosterone Reverses the Metabolic Syndrome and Improves Glycemic Control in Men With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes and Subnormal Plasma Testosterone⁶

Um total de 32 homens hipogonadais com síndrome metabólica e DMT2 recém-diagnosticada foram randomizados para dieta supervisionada e exercício sozinho ou em combinação com gel de testosterona. Os participantes não haviam sido tratados anteriormente com nenhum agente anti-hiperglicêmico oral ou insulina.

Os participantes receberam recomendações de dieta e exercício supervisionadas por nutricionistas e fisioterapeutas certificados. Eles eram frequentemente contatados (pelo menos duas vezes por semana) por telefone, mensagens de texto e e-mail para incentivar a adesão ao tratamento. Foram instruídos a fazer 3 refeições por dia com baixa carga glicêmica, baixo teor de gorduras saturadas e ricas em ácidos graxos ômega-3, e a tentar comer aproximadamente 25% menos calorias por refeição em comparação com a dieta pré-tratamento. Em cada visita, as mudanças dietéticas recomendadas foram revisadas. Além disso, foi oferecido aos participantes um programa de atividade física controlado e supervisionado: os participantes caminharam 3 vezes por semana durante 30 minutos e foram instruídos a fazer 15 minutos de exercícios de fortalecimento muscular com pesos ou cordas elásticas 3 vezes por semana. Provavelmente, como resultado de interações frequentes entre a equipe e os participantes, a adesão à dieta e aos exercícios foi de 100% e nenhum dos participantes desistiu do estudo. Todos os participantes completaram o estudo sem efeitos adversos e sem violações do protocolo, e nenhum tratamento oral ou injetável do diabetes foi permitido ou utilizado.

O controle glicêmico melhorou em ambos os grupos de tratamento após 52 semanas de tratamento. A HbA1c diminuiu de 7,5% para 7,1% no grupo dieta e

⁶ Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. **Journal of Andrology**. 2009 Nov-Dec;30(6):726-33. doi: 10.2164/jandrol.108.007005.

exercício, e para 6,3% no grupo dieta e exercício mais testosterona. A glicemia em jejum diminuiu de 8,3 mmol/L para 6,6 mmol/L no grupo dieta e exercício e de 7,9 mmol/L para 6,1 mmol/L no grupo dieta e exercício mais testosterona. Todos os pacientes tratados com dieta e exercício combinados mais testosterona atingiram o valor alvo de HbA1c inferior a 7,0%, e 87,5% atingiram menos de 6,5%, enquanto apenas 40,4% dos participantes de dieta e exercício sozinhos atingiram menos de 7,0%, e nenhum atingiu menos de 6,5%.

Todos os componentes da síndrome metabólica melhoraram após 52 semanas de tratamento apenas com dieta e exercício supervisionado ou em combinação com gel de testosterona. As circunferências da cintura diminuíram em ambos os grupos, especialmente no grupo dieta e exercício mais testosterona. Um total de 62,5% dos pacientes tratados com dieta e exercício mais testosterona não correspondiam mais aos critérios da síndrome metabólica, enquanto 12,5% dos pacientes tratados apenas com dieta e exercício o fizeram. Em ambos os grupos de tratamento, as concentrações séricas de insulina em jejum, frequentemente usadas como medida de resistência à insulina, diminuíram significativamente após 52 semanas de tratamento.

TEXTO 7

Reduction in HbA1c through lifestyle modification in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patient: A great feat⁷

Os pacientes com DMT2 podem reverter sua doença sem a preocupação com os efeitos colaterais e os encargos financeiros de muitos produtos farmacêuticos, bem como os riscos e a incerteza a longo prazo da cirurgia, tudo por meio de uma simples mudança de estilo de vida. Esta pode ser uma nova opção de tratamento prescrita por especialistas em medicina familiar como cuidados primários para os pacientes com DMT2.

Este caso exemplifica que a modificação do estilo de vida pode ser praticada como alternativa terapêutica aos medicamentos antidiabéticos e à terapia com insulina

⁷ Dixit JV, Badgujar SY, Giri PA. Reduction in HbA1c through lifestyle modification in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patient: A great feat. **Journal of Family Medicine and Primary Care**. 2022 Jun;11(6):3312-3317. Doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1677_21. Epub 2022 Jun 30.

em pacientes com DMT2 e obesidade. “Diariamente apenas duas refeições e exercício” foi uma modificação do estilo de vida proposta pelos autores deste estudo no âmbito da campanha “Mundo livre de obesidade e diabetes”. A inscrição foi voluntária e o paciente recebeu a escolha de suas próprias refeições após seguir a sequência dada de poucos alimentos obrigatórios. A única restrição desta dieta foi abstinência de qualquer açúcar ou alimento que contenha substituto de açúcar. Esta dieta não promoveu a fome, como durante os períodos de jejum, os pacientes foram autorizados a beber líquidos como água, café, chá e leite. No preparo das refeições, os pacientes foram incentivados a seguir uma dieta pobre em carboidratos refinados.

O paciente deveria caminhar no mínimo 4,5 km em 45 minutos todos os dias. Isso é suficiente para os critérios de pelo menos 150 minutos, de intensidade moderada, de exercício cardiovascular por semana, conforme recomendado pela American Heart Association. Em caso de situação emergencial da pandemia de COVID-19 e medidas de bloqueio, se praticar exercícios ao ar livre não fosse possível, os pacientes receberam os links para vídeos dos exercícios de intensidade semelhante que eles poderiam realizar em casa, criado por voluntários da campanha Mundo Livre da Obesidade e Diabetes. Os pacientes foram incentivados a praticar exercícios no intervalo entre duas refeições. Isto foi baseado no conceito de que qualquer forma de exercício libera os hormônios adrenalina, glucagon, hormônio do crescimento e cortisol, todos antagonistas da liberação de insulina, induzindo assim a utilização de glicose no sangue e diminuindo os episódios hipoglicêmicos. Isto levou à redução da resistência à insulina, hiperinsulinemia e sintomas associados à dislipidemia. Mais importante ainda, o exercício regular induz a liberação de endorfinas, os “hormônios da felicidade”, que ajudaram os pacientes a associarem sua felicidade a este regime. Assim, esta modificação do estilo de vida usou a fisiologia do corpo humano para combater esta doença do estilo de vida, sem quaisquer efeitos colaterais. O paciente foi examinado uma vez por mês e as investigações foram gravadas. Em cada visita, os exames diários de açúcar no sangue dos pacientes foram revisados e o desmame da farmacoterapia diabética foi feito sob supervisão médica. Os açúcares no sangue foram medidos pelos pacientes quatro vezes ao dia durante este período. A meta diária dos níveis de açúcar no sangue eram <120 mg/dL em jejum e <200 mg/dL durante a fase inicial de desmame e <100 mg/dL em jejum e <140 mg/dL depois disso. Além disso, o peso do paciente, circunferência da cintura e a

pressão arterial foram medidos e registrados em cada consulta e nível de insulina em jejum após 3 meses.

No estudo em questão, houve um paciente recém-diagnosticado que não iniciou nenhum tratamento medicamentoso e seu status de diabético foi revertido para não diabético dentro de 3 meses após a intervenção no estilo de vida. Todos os pacientes que tomavam medicamentos alcançaram controle glicêmico adequado e eliminaram a necessidade de medicamentos após o início da modificação do estilo de vida com o programa. Todos os pacientes obtiveram sucesso em 2 semanas e um em 8 dias. Além disso, todos os pacientes melhoraram em várias outras medidas de resultados de saúde clinicamente significativas, como HbA1C, IMC e circunferência da cintura.

TEXTO 8

Remission of new-onset type 2 diabetes mellitus in an adolescent using an integrative medicine approach: A case report⁸

Em pacientes adolescentes, o DMT2 apresenta um processo mais rápido de hipofunção de células β e desenvolvimento acelerado de complicações. Isto requer uma abordagem de tratamento diferente para adolescentes com DMT2 e adultos. Do ponto de vista da medicina tradicional chinesa, o DMT2 tem sido estudado há milhares de anos.

Neste relato de caso, é apresentado o caso de um adolescente que alcançou a remissão do DMT2 de início recente após um tratamento integrativo que incluiu um chá de ervas chinesas, comprimidos de cloridrato de berberina, exercício físico e controle da dieta. Um menino chinês de 12 anos com história de hiperfagia há um ano apresentou-se na clínica em 23 de janeiro de 2019. Um mês antes de se apresentar, foi diagnosticado com DMT2 por meio de exames laboratoriais. Ele recusou as terapias ocidentais e veio à clínica para tratamento com medicina tradicional chinesa.

⁸ Shao B, Hou S, Chan Y, Shao C, Lao L. Remission of new-onset type 2 diabetes mellitus in an adolescent using an integrative medicine approach: A case report. **Journal of Integrative Medicine**. 2021 Jan;19(1):85-88. doi: 10.1016/j.joim.2020.10.005.

Na primeira consulta, o paciente apresentou polidipsia, poliúria, fadiga, perda de peso inexplicável e fezes secas. Ele tinha uma língua vermelha com uma saburra gordurosa amarela e seu pulso era forte e rápido. Ele relatou preferências por doces e alimentos básicos, como produtos de trigo. Ele tinha histórico familiar de DM2 e sua mãe sofria dessa doença há três anos. Ele estava acima do peso com IMC de 22,1 kg/m². Seu exame laboratorial mostrou glicemia de jejum anormalmente alta, com valor de 8,3 mmol/L. O resultado do teste de glicose na urina foi negativo, mas a microalbuminúria estava fora da normalidade. Seu peptídeo C plasmático em jejum e insulina plasmática em jejum não eram dignos de nota.

Foi prescrito ao paciente o chá de ervas chinesas chamado fórmula Huangqi-Shigao. Uma dose do chá foi tomada duas vezes ao dia por 45 dias durante o primeiro período de tratamento. Em adição ao chá, o paciente também recebeu comprimidos de 0,4 g de cloridrato de berberina duas vezes ao dia. Também foram fornecidas instruções médicas como exercícios físicos e controle de dieta para o paciente e sua família. Especificamente, o paciente foi aconselhado a praticar exercícios moderados por pelo menos 1 hora por dia. Idealmente, o exercício deveria ser realizado após as refeições para ajudar na digestão e na perda de peso. Também foram fornecidas informações sobre as necessidades dietéticas, incluindo alimentos básicos como arroz refinado ou produtos de trigo, que deveriam ser restritos a 100 g por refeição, alimentos ricos em proteínas eram recomendados e doces e salgadinhos eram proibidos durante o tratamento.

Na segunda consulta, após receber tratamento integrativo por 47 dias, o paciente relatou redução dos sintomas de hiperfagia e melhora da sensação de vitalidade. No entanto, o sintoma de defecação seca não foi aliviado. Também foi descoberto que ele ainda tinha a língua vermelha com uma saburra amarela e gordurosa e seu pulso permanecia rápido. Seus exames laboratoriais mostraram melhora significativa na glicemia de jejum (5,5 mmol/L) e na microalbuminúria (9,0 mg/L), ambas retornando à normalidade. O paciente relatou que desenvolveu o hábito de caminhar rapidamente por 15 a 20 minutos após as refeições e que continuou a comer doces. Ele havia perdido 4 kg de peso durante o período de 47 dias entre as visitas. Foi realizada a prescrição de um chá modificado.

Na terceira visita, no dia 121, o paciente relatou uma melhora notável tanto na hiperfagia quanto na defecação seca. Seus exames laboratoriais mostraram glicemia

normal de 5,6 mmol/L. Ele continuou seguindo as instruções médicas. Além disso, a dosagem de berberina foi reduzida gradualmente ao longo do tratamento, uma vez que os sintomas e os resultados dos exames laboratoriais continuaram a melhorar.

O paciente fez sua última consulta após 181 dias de tratamento. Ele não relatou sintomas e IMC normal de 18,7 kg/m². Os exames laboratoriais mostraram que sua glicemia era de 5,5 mmol/L, a HbA1c era de 6,1%. Sua microalbuminúria, peptídeo C e nível de insulina estavam todos dentro da faixa normal e melhoraram significativamente em relação ao valor basal.

Os resultados dos exames laboratoriais de acompanhamento do paciente têm sido normais há nove meses desde a interrupção de todos os tratamentos. Nove meses após o tratamento, seu IMC era de 20,8 kg/m² e a glicemia de jejum era de 4,9 mmol/L. Dada a sua suscetibilidade ao DMT2 na adolescência, foram recomendadas orientações médicas para prática de exercícios físicos e controle alimentar até os 23 anos de idade. O paciente e seus pais relataram que ele conseguiu aderir ao regime de tratamento e que o considerou tolerável. Nenhum evento adverso foi relatado; não tomou nenhum outro medicamento e cumpriu o plano de tratamento.

Em resumo, a tabela 1 sintetiza os principais resultados dos artigos selecionados para este estudo.

TABELA 1: Síntese dos resultados

Textos	Resultados
TEXTO 1	45% dos participantes teve descompensação da glicemia em menos de um ano. Houve diminuição da massa gorda. No entanto o tratamento medicamentoso gerou resultados similares comparado ao tratamento com exercício físico
TEXTO 2	Melhoria nas funções executivas (atenção/concentração). Concentração de insulina em jejum não aumentou. Glicemia em jejum não melhorou.
TEXTO 3	Descontinuação completa dos medicamentos dentro de um mês. 8–12% de perda de peso e redução de 12–14% da circunferência da cintura.
TEXTO 4	Melhoria na concentração de glicose em jejum, mas distante da normoglicemia. Redução da insulina em jejum no grupo que realizou o exercício físico
TEXTO 5	Os medicamentos tiveram sua dose reduzida em 54 participantes e foram descontinuados em 5 dos 120 participantes dentro de 3 meses. Ainda ressalta-se benefícios em vários indicadores metabólicos.
TEXTO 6	A HbA1c diminuiu de 7,5% para 7,1%, 40% dos participantes diminuíram para menos de 7% mas nenhum ultrapassou 6,5%. A glicemia em jejum diminuiu de 8,3 mmol/L para 6,6 mmol/L.
TEXTO 7	Foi eliminada a necessidade de medicamentos para controle glicêmico devido a resultados positivos dos índices HbA1C, IMC e circunferência da cintura após a realização do exercício físico.
TEXTO 8	Foi eliminada a necessidade de medicamentos para controle glicêmico com resultados significativos em praticamente todos os índices de saúde

4 Discussão

Ao analisar os textos, não fica claro se o exercício físico leva ou não à reversibilidade do DMT2. Mas é possível constatar que pode levar à remissão. Em primeiro lugar, há algumas condições em comum nos casos em que ocorreu o retorno à normoglicemia e a descontinuação dos medicamentos. A mais recorrente é que a doença tenha sido diagnosticada recentemente. Além disso, o programa de exercício deve ser combinado com um programa alimentar. No entanto, mesmo cumprindo essas condições, nem todos os participantes dos estudos alcançaram a remissão do DMT2.

Há de se considerar a individualidade de cada participante. No entanto, a metodologia do estudo pode ter influenciado. No caso do texto 1, por exemplo, não foi considerada a possibilidade de descontinuação dos medicamentos, já que o foco do estudo era justamente o aspecto farmacológico. Foram descritas apenas mudanças na composição corporal, assim como foi descrito por Giessing (2022). Nos textos 2 e 4, a duração do experimento (8 semanas) poderia ser a justificativa, mas há textos (3 e 7) que apresentaram resultados com menor tempo. Ambos também não intervieram na alimentação dos participantes, se atendo a intervenções por meio do exercício físico e os participantes não eram necessariamente recém diagnosticados. Mesmo assim, o texto 4 apresentou melhora significativa na glicemia em jejum, ainda que distante da normoglicemia, o texto 2 não apresentou resultados significativos neste sentido.

No caso dos textos 3 e 7, ambos utilizaram a mesma metodologia (2-OMEX) e alcançaram resultados semelhantes. O exercício físico faz parte da metodologia, mas o foco é a dieta, que é muito restrita, apesar de não causar fome. A restrição de carboidratos e calorias na dieta, associado à prática de exercício físico trouxe resultados muito significativos no tratamento do DMT2.

É possível que essa restrição de carboidratos na metodologia 2-OMEX tenha relação com a exaustão das células β , descrito por Robertson (2003), promovendo o descanso necessário para que a insulina volte a ser secretada. No entanto, apenas o acompanhamento por um longo período poderia corroborar que a doença seja curada ou postergada por tempo indeterminado, já que, segundo Buse (2009), seriam

necessários 5 anos de remissão completa para ser possível constatar a reversão do DMT2.

O texto 5 traz algumas intervenções além de dieta e exercício, comumente utilizadas. Ao intervir na ordem de ingestão dos alimentos e introduzir a respiração abdominal reversa, 5 dos 120 participantes do estudo tiveram sua medicação descontinuada e mantiveram a normoglicemia estável após isso. Ao relembra o conceito de toxicidade da glicose de Robertson (2003) e levar em consideração que todos os participantes tem 50 anos de idade ou mais, os resultados desse estudo são muito expressivos e mostram que a idade pode não ser uma limitação para alcançar a remissão do DMT2.

O texto 6 cumpre todas as condições, mas combina o DMT2 com a secreção prejudicada de testosterona e síndrome metabólica. Apesar de utilizar gel de testosterona para suprir a insuficiência hormonal, os participantes que não utilizaram ainda chegaram muito próximos à normoglicemia. Dos participantes que utilizaram o gel, 87,5% alcançaram a normoglicemia, sugerindo que a insuficiência de testosterona impacta drasticamente no DMT2.

No texto 8, a recomendação convencional de dieta e exercício também é combinada com o uso de fármacos, porém diferentes dos comumente utilizados. O cloridrato de berberina e o chá de ervas são utilizados para auxiliar no controle glicêmico, tendo influência na melhora inicial. O participante alcança a remissão do DMT2 em poucos meses e se mantém assim, mesmo com a descontinuação do uso de fármacos ao longo do tratamento, denotando que estes não são o fator fundamental na manutenção do controle glicêmico nesse caso.

Os textos 3, 6, 7 e 8 em que ocorreu a remissão do DMT2, assim como o texto 1 em que não ocorreu a remissão, seguiram as mesmas recomendações que Praet e Van Loon (2007) destacaram de exercício aeróbico diário combinado com dieta e exercício resistido para recém diagnosticados, mostrando a importância de intervenções corretas, mas que ainda há outros fatores que também podem influenciar na remissão da doença.

5 Conclusão

Levando em consideração todos os artigos pesquisados, é possível afirmar que a remissão do DMT2 é possível, dependendo de vários fatores relacionados à situação da doença e do indivíduo. O exercício físico é um dos pilares para esse feito, assim como a dieta. O uso de outras intervenções, em combinação com essas, não impediu que a remissão ocorresse nos estudos analisados. Se tratando da reversibilidade, se fazem necessários estudos a longo prazo com esse foco.

Portanto, considerando a literatura atual, conclui-se que não há possibilidade de reversão do DMT2 por meio do exercício físico, no entanto, seu controle (remissão) é claramente possível.

Referências

- BRUCE, C, R; KRIKETOS, A, D; COONEY, G, J; HAWLEY, J, A. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 47, n. 1, p. 23-30, jan. 2004.
- BUSE, J, B; CAPRIO, S; CEFALU, W, T; CERIELLO, A; DEL PRATO, S; INZUCCHI, S, E; MCLAUGHLIN, S; PHILLIPS, G, L 2ND; ROBERTSON, R, P; RUBINO, F; KAHN, R; KIRKMAN, M, S. How do we define cure of diabetes? **Diabetes Care**, v. 32, n. 11, p. 2133-2135, nov. 2009.
- DIXIT, J, V; BADGUJAR, S, Y; GIRI, P, A. Reduction in HbA1c through lifestyle modification in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patient: A great feat. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v.11, n. 6, p. 3312-3317, jun. 2022.
- DIXIT, J, V; GIRI, P, A; BADGUJAR, S, Y. 'Daily 2-only meals and exercise' lifestyle modification for remission of type 2 diabetes mellitus: A therapeutic approach. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 11, n. 9, p. 5700-5703, set. 2022.
- GERICH, J, E. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. **Endocrine Reviews**, v. 19, n. 4, p. 491-503, ago. 1998.
- GIESSING, J; EICHMANN, B; KEMMLER, W; WESTCOTT, W, L; WINETT, R; BUSUTTIL, K; STEELE, J; FISHER, J, P. The effects of adding high-intensity of effort resistance training to routine care in persons with type II diabetes: An exploratory randomized parallel-group time-series study. **Physiology & Behavior**, v. 245, art. 113677, mar. 2022.
- GRANT, M, J; BOOTH, A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. **Health Information & Libraries Journal**, v. 26, n. 2, p. 91-108, jun. 2009.
- HANSEN, D; DENDALE, P; JONKERS, R, A; BEELEN, M; MANDERS, R, J; CORLUIY, L; MULLENS, A; BERGER, J; MEEUSEN, R; VAN LOON, L, J. Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA(1c) in obese type 2 diabetes patients. **Diabetologia**, v. 52, n. 9, p. 1789-97 sep. 2009.
- HEUFELDER, A, E; SAAD, F; BUNCK, M, C; GOOREN, L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. **Journal of Andrology**, v. 30, n. 6, p. 726-733, dec. 2009.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 16/09/2023.
- KANALEY, J, A; COLBERG, S, R; CORCORAN, M, H; MALIN, S, K; RODRIGUEZ, N, R; CRESPO, C, J; KIRWAN, J, P; ZIERATH, J, R. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 54, n. 2, p. 353-368, feb. 2022.
- MATOS, A; ROPELLE, E, R; PAULI, J, R; FREDERICO, M, J; DE PINHO, R, A; VELLOSO, L, A; DE SOUZA, C, T. Acute exercise reverses TRB3 expression in the skeletal muscle and ameliorates whole body insulin sensitivity in diabetic mice. **Acta Physiologica**, v.198, n. 1, p. 61-69, jan. 2010.

MCCOMBIE, L; LESLIE, W; TAYLOR, R; KENNON, B; SATTAR, N; LEAN, M, E, J. Beating type 2 diabetes into remission. **BMJ**, v. 13, n. 358, p. 4030, sep. 2017.

PICK, A; CLARK, J; KUBSTRUP, C; LEVISETTI, M; PUGH, W; BONNER-WEIR, S; POLONSKY, K, S. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. **Diabetes**, v.47, n. 3, p. 358-64, mar. 1998.

PRAET, S, F; VAN LOON, L, J. Optimizing the therapeutic benefits of exercise in Type 2 diabetes. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 103, n. 4, p. 1113-1120, oct. 2007.

ROBERTSON, R, P; HARMON, J; TRAN, P, O; TANAKA, Y; TAKAHASHI, H. Glucose Toxicity in β -Cells: Type 2 Diabetes; Good Radicals Gone Bad, and the Glutathione Connection. **Diabetes**, v. 52, n. 3, p. 581–587, mar. 2003.

RODACKI, M; TELES, M; GABBAY, M; MONTENEGRO, R; BERTOLUCI, M. **Classificação do diabetes**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2021. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>. Acesso em: 14/09/2023

SHANIK, M, H; XU, Y; SKRHA, J; DANKNER, R; ZICK, Y; ROTH, J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? **Diabetes Care**, v. 31 Suppl. 2 p. 262-268, feb. 2008.

SHAO, B; HOU, S; CHAN, Y; SHAO, C; LAO, L. Remission of new-onset type 2 diabetes mellitus in an adolescent using an integrative medicine approach: A case report. **Journal of Integrative Medicine**, v. 19, n. 1, p. 85-88, jan. 2021.

SILVEIRA-RODRIGUES, J, G; PIRES, W; GOMES, P, F; OGANDO, P, H, M; MELO, B, P; ALEIXO, I, M, S; SOARES, D, D. Combined exercise training improves specific domains of cognitive functions and metabolic markers in middle-aged and older adults with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 173, p. 108700, mar. 2021.

SUH, S, H; PAIK, I, Y; JACOBS, K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. **Molecules and Cells**, v. 23, n. 3, p. 272-279, jun. 2007.

TODAY STUDY GROUP; ZEITLER, P; EPSTEIN, L; GREY, M; HIRST, K; KAUFMAN, F; TAMBORLANE, W; WILFLEY, D. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 8, n. 2, p. 74-87, apr. 2007.

TODAY STUDY GROUP; ZEITLER, P; HIRST, K; PYLE, L; LINDER, B; COPELAND, K; ARSLANIAN, S; CUTTLER, L; NATHAN, DM; TOLLEFSEN, S; WILFLEY, D; KAUFMAN, F. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 24, p. 2247-2256, jun. 2012.

WANG, B; MU, X, L; ZHAO, J; JIANG, H, P; LI, S, S; YAN, G; HUA, Y, Y; REN, X, Y; XING, L, X; LIANG, Y; ZHANG, S, D; ZHAO, Y, C. Effects of lifestyle interventions on rural patients with type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, v. 11, n. 6, p. 261-268, jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization: diabetes fact sheet. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acessado em: 14/09/2023.