



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE

**BIOMARCADORES CARDIOINFLAMATÓRIOS EM
REPOUSO E O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO
AERÓBIO AGUDO NA RESPOSTA GLICÊMICA E DO
LACTATO SANGUÍNEO EM ADULTOS DIABÉTICOS
DO TIPO 1**

CHADI PELLEGRINI ANARUMA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências do
Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista
Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em Ciências da
Motricidade (Biodinâmica da Motricidade Humana).

ORIENTADORA: Prof^{fa} Dr^a ANGELINA ZANESCO

CO-ORIENTADORA: Prof^{fa} Dr^a MARIA ANDRÉIA DELBIN

Rio Claro – SP

2014

**BIOMARCADORES CARDIOINFLAMATÓRIOS EM
REPOUSO E O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO
AERÓBIO AGUDO NA RESPOSTA GLICÊMICA E DO
LACTATO SANGUÍNEO EM ADULTOS DIABÉTICOS
DO TIPO 1**

CHADI PELLEGRINI ANARUMA

Dissertação apresentada ao instituto de Biociências do
Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista
Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em Ciências da
Motricidade (Biodinâmica da Motricidade Humana).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a meus pais, Carlos e Silvana e a meus irmãos, Cahuê e Mahal, que estiveram comigo durante toda minha vida e sempre me apoiaram.

À pessoa que esteve sempre ao meu lado, Daniela, me incentivando e dedicando-se ao meu bem estar, me dando alegrias e momentos inesquecíveis.

Aos meus amigos que contribuíram aos momentos de alegria e influenciaram para que me tornasse quem estou me tornando.

Aos amigos de laboratório que participaram e compartilharam ideias e saberes, em especial Carlos e Rodrigo que muito me ensinaram.

Às agências de fomento, CAPES e FAPESP, pelo apoio financeiro e condições para o desenvolvimento desse trabalho.

A UNESP e seus funcionários pela estrutura e suporte.

À Prof^a Dr^a Maria Andréia Delbin, pela dedicação à realização desse trabalho e pela sua participação em todo seu desenvolvimento.

Em especial para a Prof^a Dr^a Angelina ZanESCO, pela paciência, compreensão, ensinamentos e por acreditar e abrir as portas para meu crescimento e desenvolvimento pessoal e profissional.

RESUMO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença caracterizada por um estado de hiperglicemia e está associada a complicações micro e macrovasculares. O controle da glicemia é o principal objetivo no tratamento do DM1. Há evidências de que o lactato, um importante substrato do metabolismo da glicose, também sofra alterações. Com o intuito de obter informações e aumentar o conhecimento científico, o presente estudo teve como objetivo, avaliar o efeito do exercício físico aeróbico agudo de moderada intensidade na resposta glicêmica e do lactato sanguíneo em adultos diabéticos tipo 1. Para isso foram selecionados homens adultos, entre 18 e 35 anos que foram divididos em dois grupos, sendo um grupo controle não diabéticos (CON, n=10) e o outro grupo formado por indivíduos diabéticos tipo 1 (DM1, n=9). Ao início do protocolo foram avaliados os parâmetros antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal), cardiovasculares (pressão arterial e frequência cardíaca de repouso) e bioquímicos (glicemia, HbA_{1c}, creatinina sérica, malondialdeído, carboximetil lisina, atividade da enzima superóxido dismutase e níveis de nitrito/nitrato (NO_x⁻)). Para a verificação da capacidade aeróbia foi realizado teste de caminhada de uma milha (1.609m) em esteira ergométrica e após o teste a medida indireta de VO_{2pico} foi calculada. Após as coletas iniciais, uma sessão única de exercício aeróbico foi realizada em esteira ergométrica com intensidade entre 40-60% da FC_{reserva} por um período de 30 minutos. A resposta glicêmica e a produção do lactato sanguíneo foram verificadas durante a realização do exercício e após um período de 30 minutos, sendo coletadas nos tempos: T=0'; 10'; 20'; 30'; 40'; 50' e 60'. Após a intervenção, os resultados foram analisados por meio do software de estatística Graphpad Prisma 5 utilizando-se do test *t* de Student e ANOVA *one way* medidas repetidas. Os resultados estão expressos em média±E.P.M. e foi adotado valor de p<0,05. Não foram encontradas diferenças significativas nas medidas antropométricas e cardiovasculares, demonstrando um grupo homogêneo. Todos os outros parâmetros bioquímicos estavam alterados no grupo DM1 (glicemia: CON 88±2,7 vs. DM1 179±32,1 mg/dL; HbA_{1c}: 4,8±0,1 vs. 8,4±0,5 %; creatinina: 1,1±0,04 vs. 0,9±0,05 mg/dL; NO_x⁻: 19,9±5,1 vs. 7,4±2,1 µM e; MDA: 15±0,6 vs. 38±7,8 µM), com exceção da CML e atividade da SOD (0,029±0,002 vs. 0,028±0,005 ng/mL e 2,2±0,3 vs. 4,2±1,6 U/mL, respectivamente). Durante a sessão experimental a FC dos indivíduos do grupo DM1 mostrou-se maior durante toda a fase de exercício e no primeiro momento da recuperação (T=0': CON 80±4 vs. DM1 83±3 bpm; T=10': 125±2 vs. 133±2; T=20': 127±2 vs. 135±2; T=30': 130±2 vs. 137±2; T=40': 81±3 vs. 93±5; T=50': 76±4 vs. 87±4 e; T=60': 74±3 vs. 84±4). A glicemia dos indivíduos do grupo DM1 mostrou-se maior em todo o período da sessão (T=0': CON 94±3 vs. DM1 198±18 mg/dL; T=10': 81±2 vs. 179±19; T=20': 80±2 vs. 162±20; T=30': 80±2 vs. 148±20; T=40': 88±3 vs. 156±20; T=50': 91±3 vs. 162±20 e; T=60': 90±3 vs. 165±20), porém, quando analisado Δglicêmico, após 20 minutos de exercício ocorreu uma queda acentuada dos valores no grupo DM1, diferente do grupo CON (T=10': -13±3 vs. -19±6; T=20': -14±5 vs. -35±9; T=30': -14±4 vs. -50±11; T=40': -6±2 vs. -44±9; T=50': -3±3 vs. -39±9 e; T=60': -4±3 vs. -37±10), que se manteve estável. O lactato sanguíneo apresentou valores elevados durante o repouso e a recuperação, sem diferenças durante o exercício (T=0': CON 0,67±0,1 vs. DM1 1,15±0,2 mmol/L; T=10': 1,38±0,2 vs. 1,71±0,1; T=20': 1,29±0,2 vs. 1,61±0,2; T=30': 1,12±0,2 vs. 1,51±0,2; T=40': 0,82±0,1 vs. 1,17±0,1; T=50': 0,78±0,1 vs. 1,08±0,1 e; T=60': 0,72±0,1 vs. 1,05±0,1). Em conclusão, os indivíduos do grupo DM1 apresentaram estresse oxidativo, o que se correlacionou com o controle

glicêmico. O exercício físico aeróbio agudo leva a uma redução significativa na glicemia podendo ser utilizado como uma ferramenta no controle glicêmico. O lactato apresentou comportamento similar ao dos indivíduos do grupo CON apesar dos níveis elevados durante o repouso e recuperação.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 1. Exercício Aeróbio Agudo. Glicemia. Lactato Sanguíneo. Estresse Oxidativo. AGEs

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is a disease characterized by hyperglycemia and associated with microvascular and macrovascular complications. Glycemic control is the primary goal in the treatment of T1DM. There is evidence that lactate, an important substrate in the metabolism of glucose also undergoes changes. In order to obtain information and to increase scientific knowledge, the present study aimed to evaluate the effect of acute aerobic exercise of moderate intensity in glycaemia and blood lactate in adults type 1 diabetics. We selected adult males, aged 18 to 35 who were divided into two groups, a control group without diabetes (CON, n=10) and another group of individuals with type 1 diabetes (T1DM, n=9). At the beginning of the protocol were evaluated anthropometric parameters (weight, height, body mass index), cardiovascular (blood pressure and resting heart rate) and biochemical (blood glucose (BG), HbA_{1c}, serum creatinine (SC), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and nitrite/nitrate (NO_x⁻)). In order to verify the aerobic capacity, a one mile walk test was performed on a treadmill and as an indirect measurement of VO_{2peak}. After the initial analysis, a single session of aerobic exercise on a treadmill with intensity of 40-60% of HRreserve for a period of 30 minutes was performed. The glycemic response and the production of blood lactate were determined during the course of the exercise and after a period of 30 minutes, collected at T=0', 10', 20', 30', 40', 50' and 60'. After the intervention, the results were analyzed using the statistical software GraphPad Prism 5. Results are expressed as mean±SEM, value of p<0.05 was adopted. We found no significant differences in anthropometric and cardiovascular parameters, demonstrating a homogeneous group. All other biochemical parameters were altered in the T1DM group (BG: CON 88±2.7 vs. DM1 179±32.1 mg/dL; HbA_{1c}: 4.8±0.1 vs. 8.4±0.5 %; SC: 1.1±0.04 vs. 0.9±0.05 mg/dL; NO_x⁻: 19.9±5.1 vs. 7.4±2.1 µM e; MDA: 15±0.6 vs. 38±7.8 µM), exception to CML and SOD activity (CON 0.029±0.002 vs. T1DM 0.028±0.005 ng/mL and 2.2±0.3 vs. 4.2±1.6 U/mL, respectively). During the experimental session, HR of T1DM group was higher during the exercise and in the beginning (T=40') of recovery (T=0': CON 80±4 vs. DM1 83±3 bpm; T=10': 125±2 vs. 133±2; T=20': 127±2 vs. 135±2; T=30': 130±2 vs. 137±2; T=40': 81±3 vs. 93±5; T=50': 76±4 vs. 87±4 and; T=60': 74±3 vs. 84±4). The blood glucose of T1DM was higher throughout the period of the session (T=0': CON 94±3 vs. DM1 198±18 mg/dL; T=10': 81±2 vs. 179±19; T=20': 80±2 vs. 162±20; T=30': 80±2 vs. 148±20; T=40': 88±3 vs. 156±20; T=50': 91±3 vs. 162±20 e; T=60': 90±3 vs. 165±20), however, when Δglycemic was analyzed, after 20 minutes of exercise an accentuated decrease in T1DM group values have happened, different of CON group (T=10': -13±3 vs. -19±6; T=20': -14±5 vs. -35±9; T=30': -14±4 vs. -50±11; T=40': -6±2 vs. -44±9; T=50': -3±3 vs. -39±9 e; T=60': -4±3 vs. -37±10), that remained stable. Blood lactate values was higher in rest and recovery in T1DM group, showing no differences during exercise (T=0': CON 0.67±0.1 vs. DM1 1.15±0.2 mmol/L; T=10': 1.38±0.2 vs. 1.71±0.1; T=20': 1.29±0.2 vs. 1.61±0.2; T=30': 1.12±0.2 vs. 1.51±0.2; T=40': 0.82±0.1 vs. 1.17±0.1; T=50': 0.78±0.1 vs. 1.08±0.1 e; T=60': 0.72±0.1 vs. 1.05±0.1). In conclusion, T1DM individuals group presented oxidative stress, which correlated with glycemic control. The acute aerobic physical exercise takes to a significative reduction in glycemia and can be an useful tool in glycemic control. Lactate levels were similar between groups, besides T1DM group had shown increased levels in rest and recovery.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus. Acute Aerobic Exercise. Glycaemia. Lactate. Oxidative Stress. AGEs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Expectativa de vida dos brasileiros e diabéticos tipo 1 e 2 segundo o Ministério da Saúde (2006).....	3
Figura 2: Mecanismos de formação de AGEs. Adaptado de HUEBSCHMANN et al., 2006. AGE - Produtos finais da glicação avançada; MP - mieloperoxidase; NADPH ox - NADPH oxidase (enzima produtora de ânion superóxido); [glic] - glicação; [ox] - oxidação.....	8
Figura 3: Efeitos intra e extracelulares dos AGEs (GOLDIN et al., 2006). AGE - Produtos finais da glicação avançada; RAGE - Receptor de AGE; CML - Carboximetil lisina; ROS - Espécies reativas de oxigênio; NF κB - Fator nuclear kappa B; NO - Óxido nítrico; eNOS - Sintase do óxido nítrico endotelial; VCAM-1 - Molécula de adesão vascular-1; VEGF - Fator de crescimento vascular; IL-1α - Interleucina 1α; IL-6 - Interleucina 6; TNF- α - Fator de necrose tumoral α.....	9
Figura 4: Formação da hemoglobina glicada (HbA _{1c}) adaptado de Marchetti (2009).....	11
Figura 5: Relação entre glicemia media (mmol/L) e HbA _{1c} . Adaptado de Nathan (2007)...	12
Figura 6: Cadeia transportadora de elétrons e EROs. Radicais superóxidos são produzidos nos complexos I e III. O superóxido é dismutado em peróxido de hidrogênio pela enzima SOD. O peróxido de hidrogênio é decomposto em água pela ação da GPx ou PRx Adaptado de HOLLEY; CLAIR, 2009. Complexo I - NADPH-ubiquinona oxidoreductase; Complexo II - Succinatoubiquinona oxidoreductase; Complexo III - Ubiquinol-citocromo c oxidoreductase; Complexo IV - Ferrocitocromo c-oxigênio oxidoreductase; Complexo V - ATP sintase; cyt c - Citocromo c; CuZn SOD - Superóxido dismutase Cobre-Zinco; GPx - Glutathione peroxidase; GSH - Glutathione reduzida; GSSG - Glutathione oxidada; GSR - Glutathione reductase; Mn SOD - Superóxido dismutase Manganês; PRx - Peroxiredoxina; Q - Coenzima Q; TRx - Tioredoxina; TRxR - Tioredoxina reductase; VDAC - Canal voltagem dependente.....	13
Figura 7: Formação do óxido nítrico pela enzima sintase do óxido nítrico segundo Zago & Zanesco (2006).....	16
Figura 8: Mecanismo de ação do NO no relaxamento do músculo liso vascular, segundo Zanesco & Zaros (2009).....	16
Figura 9: Desenho experimental da pesquisa.....	26
Figura 10: Desenho da sessão experimental.....	31
Figura 11: Farmacocinética da droga usada pelos voluntários diabéticos tipo 1.....	32
Figura 12: Seleção e caracterização dos grupos.....	35
Figura 13: Tempo de doença em anos (painel A) e os valores de quantidade de insulina/Kg (U/Kg, painel B) dos voluntários do grupo DM1.....	36
Figura 14: Tipos de insulina de ação lenta e o número de usuários (painel A). Tipos de insulina de ação rápida e o número de usuários (painel B).....	37
Figura 15: Valores de glicemia de jejum (mg/dL) dos grupos CON e DM1. *p<0,05 vs. CON.....	37
Figura 16: Valores de hemoglobina glicada (%) dos grupos CON e DM1. *p<0,05 vs. CON.....	38
Figura 17: Valores de creatinina sérica (mg/dL) dos grupos CON e DM1. *p<0,05 vs. CON.....	38

Figura 18: Valores de carboximetil lisina (ng/mL) dos grupos CON e DM1.....	39
Figura 19: Valores de nitrito/nitrato (NO_x) dos grupos CON e DM1. * $p < 0,05$ vs. CON.....	39
Figura 20: Valores de malondialdeído (μM) dos grupos CON e DM1. * $p < 0,05$ vs. CON.....	40
Figura 21: Valores da atividade da enzima Superóxido Dismutase (U/mL) dos grupos CON e DM1.....	40
Figura 22: Valores de consumo pico de oxigênio ($\text{mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) dos grupos CON e DM1.....	41
Figura 23: Valores de frequência cardíaca em voluntários diabéticos tipo 1 e não diabéticos (CON) nas intensidades de 40% (painel A) FCreserva e 60% (painel B).....	41
Figura 24: Valores de inclinação alvo (%) de percepção subjetiva de esforço (escala de BORG) dos voluntários dos grupos CON e DM1.....	42
Figura 25: Valores corpos cetônicos dos voluntários dos grupos CON e DM1.....	42
Figura 26: Frequência cardíaca em repouso, durante o exercício e período de recuperação dos voluntários dos grupos CON e DM1 durante a sessão experimental. * $p < 0,05$ vs. CON.....	43
Figura 27: Valores de glicemia durante a sessão experimental dos voluntários dos grupos CON e DM1. * $p < 0,05$ vs. CON.....	44
Figura 28: Glicemia de repouso, durante o exercício e no período de recuperação dos voluntários do grupo CON (painel A) e de dos voluntários do grupo DM1 (painel B).....	45
Figura 29: Variação glicêmica a partir do repouso durante a sessão experimental dos voluntários dos grupos CON e DM1. * $p < 0,05$ vs. CON. $\dagger p < 0,05$ vs. respectivo $T=0'$	45
Figura 30: Níveis de lactato sanguíneo durante a sessão experimental dos grupos CON e DM1. * $p < 0,05$ vs CON; $\dagger p < 0,05$ vs. respectivo $T=0'$	46
Figura 31: Delta de variabilidade do lactato sanguíneo a partir do repouso durante a sessão experimental dos grupos CON e DM1. $\dagger p < 0,05$ vs. respectivo $T=0'$	47

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Parâmetros antropométricos e cardiovasculares dos voluntários do grupo não diabéticos (CON) e grupo diabéticos (DM1).....36
- Tabela 2:** Frequência cardíaca de repouso, durante o exercício e período de recuperação dos voluntários dos grupos não diabéticos (controle) e diabéticos durante a sessão experimental.....43
- Tabela 3:** Glicemia e variação glicêmica dos voluntários do grupo CON e DM1 durante a sessão experimental.....44
- Tabela 4:** Níveis de lactato sanguíneo dos voluntários diabéticos e não diabéticos no repouso, durante e após a sessão experimental de exercício físico aeróbio.....46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.....	2
Quadro 2: Ações metabólicas da insulina em seus principais órgãos-alvo.....	5
Quadro 3: Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos.....	6
Quadro 4: Intensidade dos exercícios.....	18
Quadro 5: Escala de Percepção Subjetiva de Esforço (BORG, 2000).....	29

LISTA DE ABREVIações

AA - Amino ácido

aC - Antes de Cristo

ACSM - Colégio americano de medicina esportiva

ADA - Associação americana de diabetes

AGEs - Produtos finais da glicação avançada

AGL - Ácido graxo livre

Akt - Proteína quinase B

AMPK - Proteína quinase ativada por AMP

anti-GAD - Anti-Glutamato Descarboxilase

ATP - Trifosfato de adenosina

BH4 - Tetrahidrobiopterina

Bpm - Batimentos por minuto

CAT - Catalase

CF - Fosfato de creatina

CGMS - Sistema de monitoramento contínuo da glicose

CON - Controle

CML - N^ε-(carboximetil) lisina

DCV - Doenças cardiovasculares

DM - Diabetes Mellitus

DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

DMG - Diabetes Mellitus Gestacional

EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético

eNOS - Síntase do óxido nítrico endotelial

E.P.M. - Erro padrão da média

EROs - Espécies reativas do oxigênio

ERNs - Espécies reativas do nitrogênio

FAD - Flavina adenina dinucleotídeo

FC - Frequência cardíaca

FCreserva - Frequência cardíaca de reserva

FMN - Flavina mononucleotídeo

GCs - Guanilato ciclase solúvel

GLUT-4 - Transportador de glicose do tipo 4
GMPc - Monofosfato cíclico de guanosina
GPx - Glutathione peroxidase
H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio
Hb - Hemoglobina
HbA - Hemoglobina A
HbA_{1c} - Hemoglobina glicada
HO[•] - Radical hidroxila
HR - Frequência cardíaca
HRreserve - Frequência cardíaca de reserva
IMC - Índice de massa corporal
iNOS - Sintase do óxido nítrico induzível
IR - Receptor de insulina
IRS - Substrato do receptor de insulina
kDa - Quilodalton
Kg/m² - Quilograma por metro quadrado
L[•] - Radical alquila
LO[•] - Radical alcoxila
LOO[•] - Radical peroxila
MDA - Malondialdeído
mL.Kg⁻¹.min⁻¹ - Mililitros por quilo por minuto
mmHg - milímetros de mercúrio
mmol/L - Milimol por litro
MP - Metaloperoxidase
NADPH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida
nNOS - Sintase do óxido nítrico neuronal
NO - Óxido nítrico
NO₂ - Dióxido de nitrogênio
NO₂⁻ - Nitrito
NO₃⁻ - Nitrato
NOS - Sintase do óxido nítrico
NO_x⁻ - Concentração de nitrito/nitrato
NPA - Protamina neutra asparte
NPH - Protamina neutra hagedorn

NPL - Protamina neutra lispro
O₂^{•-} - Ânion superóxido
ONOO⁻ - Peroxinitrito
PA - Pressão arterial
PAD - Pressão arterial sistólica
PAM - Pressão arterial média
PAS - Pressão arterial diastólica
PI3K - Fosfatidilinositol 3 quinase
RAGEs - Receptor de AGEs
RQ - Coeficiente respiratório
SBD - Sociedade brasileira de diabetes
SEM - Erro padrão da média
SOD - Superóxido dismutase
T - Tempo
T1DM - Diabetes mellitus tipo 1
TBARS - Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCA - Ácido tricloroacético
TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido
TG - Triglicérides
TTG - Teste de tolerância a glicose
VO₂ - Consumo de oxigênio
VO_{2peak} - Pico de consumo de oxigênio
VO_{2pico} - Pico de consumo de oxigênio
Δ - Delta
[Lac] - Concentração de lactato

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Diabetes Mellitus tipo 1.....	3
1.2. Insulina e resposta glicêmica.....	4
1.3. Produtos da Glicação Avançada.....	7
1.4. Hemoglobina glicada.....	10
1.5. Espécies reativas do oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs).....	12
1.6. Óxido Nítrico (NO).....	14
1.7. Exercício e Diabetes Mellitus tipo 1.....	16
1.8. Resposta glicêmica e de lactato ao exercício.....	19
2. JUSTIFICATIVA.....	21
3. OBJETIVOS.....	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
4.1. Aspectos éticos.....	24
4.2. Amostra.....	24
4.3. Critérios de inclusão.....	24
4.4. Critérios de exclusão.....	25
4.5. Desenho experimental.....	25
4.6. Avaliação antropométrica.....	28
4.7. Mensuração da pressão arterial e frequência cardíaca.....	29
4.8. Percepção subjetiva de esforço.....	29
4.9. Consumo de oxigênio (VO ₂).....	29
4.10. Medida da glicose sanguínea e beta-cetona sanguínea.....	30
4.11. Análise de lactato sanguíneo.....	31
4.12. Protocolo de exercício físico aeróbio.....	31
4.13. Coleta de sangue.....	32
4.14. Análise de nitrito e nitrato sanguíneo (NO _x).....	33
4.15. Análise da CML.....	33
4.16. Análise da atividade da enzima SOD e MDA.....	33
4.17. Análise estatística.....	34
5. RESULTADOS.....	35
5.1. Características dos voluntários.....	35
5.2. Parâmetros bioquímicos dos voluntários.....	37
5.3. Capacidade Cardiorrespiratória.....	40

5.4. Sessão experimental.....	41
6. SUMÁRIO DOS RESULTADOS.....	48
7. DISCUSSÃO.....	49
8. CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
Apêndice A.....	69
Apêndice B.....	74
Apêndice C.....	76
Anexo A.....	78

1. INTRODUÇÃO

A palavra Diabetes foi estabelecida por um médico grego chamado Areteus e significa sifão, foi criada no ano de 150 aC com o objetivo de descrever uma doença em que os enfermos urinavam excessivamente. No século XVI, o médico persa Avicena, descreveu os mais importantes sintomas e consequências na evolução do diabetes: a gangrena e a disfunção sexual. Somente em 1776, o inglês Mathew Dobson demonstrou que o diabético apresentava glicosúria. Mais tarde, aproximadamente no século XVIII, Paul Langerhans, estudante de medicina, publicou um trabalho sobre histologia do pâncreas, que descrevia um tipo desconhecido de células localizadas próximas aos ácinos, e que não se comunicavam com os dutos excretores, porém naquela época não pôde especificar as funções destas células (NETTO et al., 2000).

Atualmente sabe-se que o Diabetes Mellitus (DM) é uma doença que afeta 346 milhões de pessoas ao redor do mundo. Estima-se que cerca de 3,4 milhões de pessoas tenham morrido em 2004 em consequência de altas taxas de glicemia, e as projeções são de que até 2030 esses números dobrem. Os gastos globais com o DM em 2010 foram estimados em U\$ 418 bilhões e serão de cerca de U\$ 561 bilhões em 2030. Estima-se que foram gastos, em média, U\$ 878 por pessoa em 2010 (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2011).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde (2011), cerca de 10 milhões de pessoas são portadoras da doença, e 500 novos casos surgem a cada dia. No estado de São Paulo, estudo realizado por Franco et al. (1998), que analisou o DM como causa básica ou associada de morte constatou que, de um total de 202.141 óbitos, o DM foi mencionado em 13.786 (6,8%), sendo a causa básica em 5.305 (2,6%). Entre os óbitos mencionados com DM, as principais causas básicas foram: doenças cardiovasculares (37,2%), doenças respiratórias (8,5%) e neoplasias (4,8%). Este mesmo estudo ainda associou ao DM causas de óbitos como doenças cardiovasculares (42,2%), respiratórias (10,7%) e geniturinárias (10,1%).

O DM é uma doença crônico-degenerativa que surge quando o pâncreas não produz insulina suficiente, ou quando o corpo não pode utilizar a insulina que produz com eficácia, causando um quadro que caracteriza a doença, a hiperglicemia. Para a American Diabetes Association (ADA), o método diagnóstico recomendado é a dosagem de glicemia em jejum e o teste de tolerância à glicose (TTG) em algumas circunstâncias. Em consenso da ADA (Tabela 1), o limite máximo da normalidade da

glicemia de jejum passou a ser de 99 mg/dL, sendo que a glicemia de jejum inapropriada (pré-diabetes) está definida entre 100 e 125 mg/dL e o DM propriamente dito esteja acima dos 125 mg/dL (ADA, 2012). Os sintomas incluem aumento urinário, sede, fome constante, perda de peso, visão turva e fadiga extrema (DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL - DCCT, 2011).

Quadro 1. Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.

<i>Categoria</i>	<i>Jejum</i>	<i>Duas horas após 75g de glicose</i>	<i>Casual</i>
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância a glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (c/ sintomas clássicos)

Fonte: Adaptado de ADA (2012).

Basicamente, existem três principais tipos de DM. O DM tipo 1 (DM1), é resultado da destruição das células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Na maioria dos casos esta reação é mediada por resposta autoimune, no entanto existem casos em que não há evidências deste processo, sendo referida como forma idiopática. Pode afetar pessoas de qualquer idade, mas geralmente ocorre em crianças e jovens. Esse tipo de DM necessita de doses diárias de insulina para controlar o nível de glicose no sangue (GROSS et al., 2002). O DM1 será o alvo da investigação dessa dissertação e melhor discutido adiante.

O DM tipo 2 (DM2), é caracterizado por defeitos na ação e/ou secreção de insulina, presente em 90% a 95% dos casos de DM. O diagnóstico desse tipo de DM ocorre normalmente após os 40 anos de idade. Pode permanecer anos sem ser diagnosticado e muitas vezes é descoberto devido às complicações associadas. Quase sempre é acompanhada por sobrepeso ou obesidade (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF, 2012).

Também existe o DM gestacional (DMG) que é caracterizado por elevados níveis de glicose no sangue durante a gravidez, atinge de 1% a 4% das gestações em todo o mundo, e está associado a complicações antes e após o nascimento. Na

maioria dos casos há reversão da doença após a gravidez, porém existe de 10% a 63% de risco de desenvolver DM2 (IDF, 2012).

O aumento do DM2 na sociedade atual faz com que muitas pesquisas venham sendo realizadas para o desenvolvimento de técnicas que possam ajudar a diminuir a prevalência dessa doença, entretanto, dados da Secretaria de Saúde (2006) sobre expectativa de vida dos brasileiros mostram que portadores de DM1, apesar de ter conseguido aumentar sua sobrevida consideravelmente após o advento da insulina, vivem 15 anos menos que um brasileiro não diabético. E ainda tem menor tempo de vida que um diabético do tipo 2, que em média chega aos 67 anos enquanto no DM1 eles chegam a 58 anos (FIGURA 1). Os dados ficam ainda mais alarmantes em relação à qualidade de vida desses indivíduos. Em cerca de 15 anos de doença, grande parte desses indivíduos apresentam alguma comorbidade associada, como cegueira, neuropatias e nefropatias (SAÚDE, 2006).

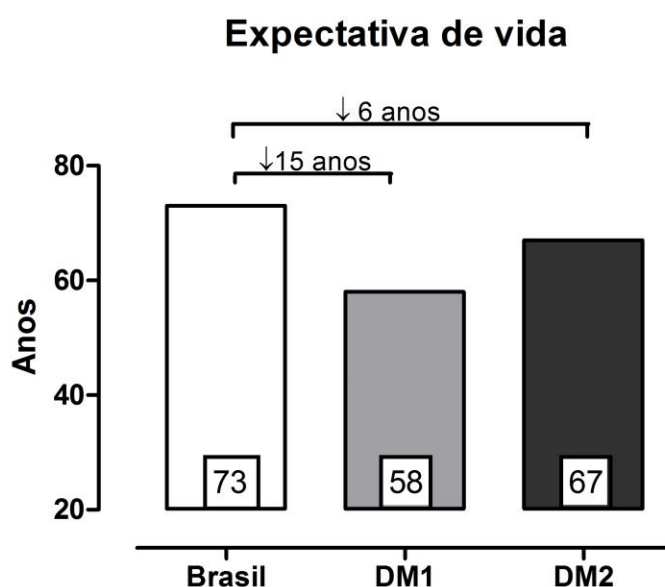


Figura 1: Expectativa de vida dos brasileiros e diabéticos tipo 1 e 2 segundo o Ministério da Saúde (2006).

1.1. Diabetes Mellitus tipo 1

O DM1 está associado à destruição das células beta do pâncreas, usualmente por processo autoimune (tipo 1A) ou menos comumente por causa desconhecida, ou idiopática (tipo 1B). Atinge cerca de 5 a 10% do total de diabéticos (WHO, 2011)

Na forma autoimune há um processo de insulite, que consiste em uma inflamação nas células beta pancreáticas ocorrendo uma infiltração de células

mononucleares (linfócitos), levando à destruição total ou parcial dessas células. De uma forma geral, a instalação do quadro de DM1 é relativamente abrupta e muitas vezes o indivíduo pode identificar a data de início dos sintomas (GROSS et al., 2002). Sendo um processo autoimune, a confirmação desse quadro é dada por exames laboratoriais de auto-anticorpos, que são indicadores desse tipo de processo. Entre eles estão o anti-ilhota, anti-insulina e anti-GAD (descarboxilase do ácido glutâmico ou glutamato descarboxilase), (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD, 2009).

O DM afeta cerca de 346 milhões de pessoas, o que significa cerca de 5% da população mundial. Desse total, estima-se que até 10% sejam do tipo 1 que em valores reais atinge em média 34,6 milhões de pessoas (WHO, 2011). Dentre os portadores de DM1, estima-se que 90% apresentam a forma autoimune (CHRISTIE et al., 1997). É importante salientar que até o presente momento não existe prevenção para este tipo de DM (DIABETES PREVENTION TRIAL–TYPE1 DIABETES STUDY GROUP, 2002).

1.2. *Insulina e resposta glicêmica*

A insulina é um importante hormônio produzido e secretado pelas células β das ilhotas de Langerhans pancreática, foi descoberta em 1921 por Frederick Banting, juntamente com seus colaboradores Jon Macleod, Charles Best, e James Collip. Inicialmente o isolamento desta substância mostrou-se capaz de eliminar os sintomas do DM, sendo batizada de insulina, palavra de origem latina, derivada de insula (que significa ilha). Em 1923, Banting e Macleod receberam o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia e dividiram com Best e Collip devido as importantes colaborações (SBD, 2012).

É uma molécula polipeptídica que possui duas cadeias, A e B, ligadas por duas pontes dissulfeto entre as cadeias. Existem variações na estrutura da insulina nas diferentes espécies de mamíferos, porém as muitas substituições de aminoácidos que podem ocorrer em ambas as cadeias acabam não afetando sua atividade biológica.

A insulina é um dos mais conhecidos hormônios do nosso corpo, tem caráter anabólico e é essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular. É secretado em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos pós-prandial (WILSON; FOSTER, 1992;

AIRES, 2008). Regula a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática de glicose, via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo. Ela também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz a lipólise, bem como o aumento na síntese de proteínas e diminuição na sua degradação (WILSON; FOSTER, 1992). Veja tabela 2 para maiores detalhes.

Nos tecidos muscular e adiposo, sua ação se inicia por meio de ligação específica ao receptor de insulina (IR), que consiste em uma glicoproteína que quando ativada catalisa a fosforilação de proteínas intracelulares como os substratos do receptor de insulina (IRS), principalmente o IRS-1 e IRS-2. Isso gera a ativação de uma proteína citosólica denominada fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K), essa proteína, quando ativada, regula várias funções celulares, entre elas o aumento da fosforilação em serina da proteína quinase B (Akt). Quando a Akt está ativa, ocorre a translocação de vesículas que contém transportadores de glicose do tipo 4 (GLUT-4). Esses transportadores quando se encontram na membrana plasmática, promovem a entrada de glicose por meio da difusão facilitada (AIRES, 2008; PAULI et al., 2009). No entanto, já são conhecidas outras vias de translocação de GLUT-4 independentes de insulina (MCGEE et al., 2003; PAULI et al., 2009).

Quadro 2. Ações metabólicas da insulina em seus principais órgãos-alvo.

Metabólico Energético	Músculo	Fígado	Célula Adiposa
Carboidrato	↑ Transporte de glicose ↓ Glicogenólise ↑ Glicogênese	↑ Glicólise ↑ Glicogênese ↓ Neoglicogênese ↓ Glicogenólise	↑ Transporte de glicose ↑ Glicólise ↑ Síntese de glicerol
Gordura	-	-	↑ Entrada de AGL ↑ Depósito de TG ↓ Lipólise
Proteína	↑ Captação de AA ↑ Síntese protéica	↑ Síntese protéica ↓ Proteólise	-

AGL: Ácido Graxo Livre; TG: Triglicérides; AA: Amino Ácido.

Adaptado de Cavalheira, 2002.

Sendo assim, a insulina é componente essencial no tratamento do DM1, e seu uso diário faz-se necessário para controle da glicemia. Dentre as insulinas

exógenas existem variações que dependem da composição do tampão que regula sua absorção, da estrutura proteica e via de administração, o que influencia início de efeito, período de concentração máxima, duração do efeito e o perfil de ação (TABELA 3).

Para melhor adaptação das necessidades diárias, se faz necessário muitas vezes a mistura entre dois ou mais tipos de insulina. É calculada a partir do peso do indivíduo e podem ser denominadas de acordo com a SBD (2009) como:

Quadro 3. Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos.

<i>Insulina</i>	<i>Início de ação</i>	<i>Pico de ação</i>	<i>Duração</i>
Longa duração			
Glargina	2-4 hs	Não apresenta	20-24 hs
Detemir	1-3 hs	6-8 hs	18-22 hs
Ação intermediária			
NPH	2-4 hs	4-10 hs	10-18 hs
Ação rápida			
Regular	0,5-1 h	2-3 hs	5-8 hs
Ação ultrarrápida			
Asparte	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Lispro	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Glulisina	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Pré-misturas			
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 hs	10-16 hs
50% NPH/50% regular	0,5-1 h	2-12 hs	10-16 hs
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 hs	10-16 hs
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 hs	10-16 hs
70% NPA/30% asparte	5-15 min	1-4 hs	10-16 hs

NPH=protamina neutra hagedorn; NPL=protamina neutra lispro; NPA=protamina neutra asparte

Adaptado de SBD, 2011.

A seleção da mais apropriada ou combinação de diversos tipos dependem da resposta individual ao fármaco, das condições do diabetes e dos hábitos do paciente. As doses diárias de insulina após o diagnóstico em crianças com DM1 são da ordem de 0,6 a 0,8 U/Kg/dia. Depois disto, há uma elevação progressiva, de forma que no final do primeiro ou segundo ano se atinge um patamar, cerca de 1 U/kg/dia. Na puberdade a necessidade de insulina eleva-se mais, atingindo 1,2 a 1,5 U/Kg/dia. Esses valores variam e aumentam com a idade podendo o indivíduo chegar a um quadro de resistência a insulina (MALERBI; FRANCO, 1992). A quantia indicada como 1 U equivale a ~36 mg de insulina (COSTA; ALMEIDA, 1998).

1.3. Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs)

Os produtos finais da glicação avançada (advanced glycation end-products, sigla AGEs em inglês) são substâncias formadas não enzimaticamente através da redução de substâncias como glicose, proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos (GOLDIN et al., 2006; HUEBSCHMANN et al., 2006). Sua formação ocorre em condições fisiológicas em baixas concentrações, entretanto em condições de hiperglicemia persistente, sua produção aumenta consideravelmente (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008).

Eles são formados através de mecanismos como a glicação ou reação de Maillard onde ocorre a formação de uma base Schiff instável, gerada pela condensação entre a glicose e um aminoácido como a lisina. Em seguida, esta estrutura se torna estável sendo denominada de produto de Amadori (e.g. Hb_{A1c}), que reage com o grupamento amina de outras estruturas para formar os produtos finais da glicação avançada (GOLDIN et al., 2006). A ativação da via dos polióis forma intermediários de AGEs e também leva a depleção de NADPH e glutathione, resultando em formação indireta de AGEs (HUEBSCHMANN et al., 2006; REIS et al. 2008) (FIGURA 2).

A ativação de vias glicose independentes, como o estímulo inflamatório, leva a produção de mieloperoxidase (MP) e ativação da NADPH oxidase (enzima produtora de ânion superóxido) que induzem a formação de AGEs por meio da oxidação de aminoácidos (HUEBSCHMANN et al., 2006). A chamada via do “estresse carbonílico”, na qual a oxidação de açúcares ou lipídeos gera compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos, produzindo substâncias como metilglioxal e glioxal, que interagem com aminoácidos para formar AGEs (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008; REIS et al. 2008) (FIGURA 2).

Os AGEs também são encontrados em alimentos contribuindo com até 10% sendo que um terço é excretado pela urina. Em condições normais, nosso organismo é capaz de eliminar tais substâncias fazendo com que elas afetem predominantemente moléculas de meia-vida longa, como o colágeno, participando do processo de envelhecimento (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008). No entanto, ela se acumula caso a produção seja maior que o *clearance* renal (MARISKA et al., 2004; BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008)

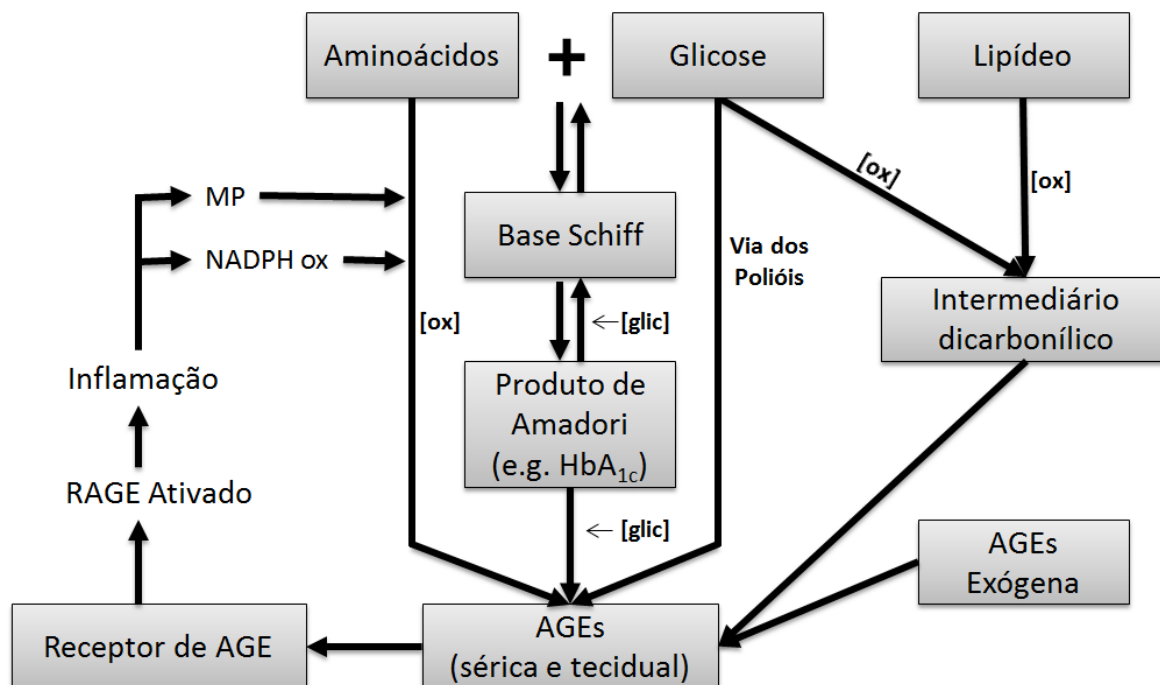


Figura 2: Mecanismos de formação de AGEs. Adaptado de HUEBSCHMANN et al., 2006. AGE - Produtos finais da glicação avançada; MP - mieloperoxidase; NADPH ox - NADPH oxidase (enzima produtora de ânion superóxido); [glic] - glicação; [ox] - oxidação.

Os efeitos patológicos dos AGEs estão relacionados à capacidade destes compostos de modificar as propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas. Esses efeitos ocorrem da interação entre os AGEs com seus receptores denominados RAGEs, ativa a transcrição do NF- κ B, levando ao aumento da expressão substâncias como a endotelina-1, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selectina, fator tecidual, trombomodulina, VEGF (vascular endothelial growth factor) e de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e as interleucinas 1 α (IL-1 α) e 6 (IL-6). Essa ativação promove a formação maciça de radicais livres que por sua vez vão gerar alterações morfofuncionais e aumento da expressão de mediadores inflamatórios (FIGURA 3) (GOLDIN et al., 2006; BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008).

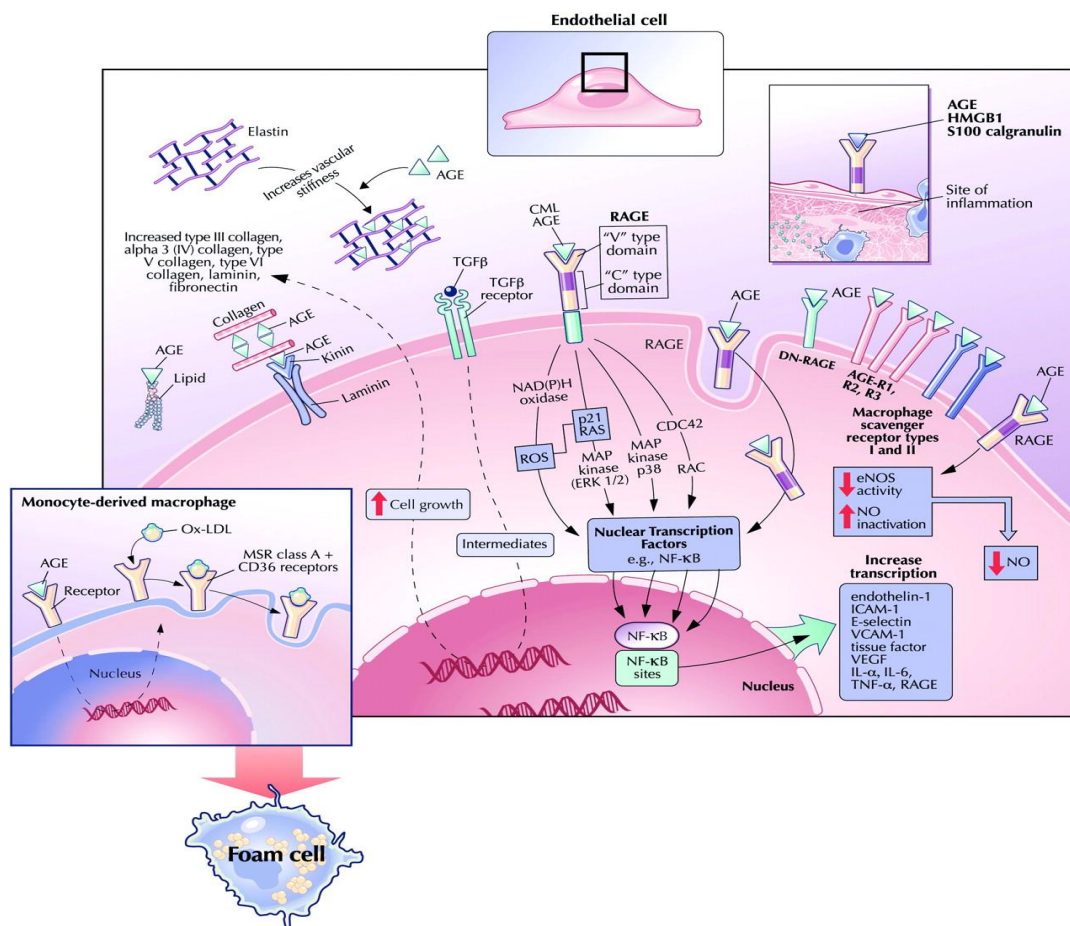


Figura 3: Efeitos intra e extracelulares dos AGEs (GOLDIN et al., 2006). AGE - Produtos finais da glicação avançada; RAGE - Receptor de AGE; CML - Carboximetil lisina; ROS - Espécies reativas de oxigênio; NF κB - Fator nuclear kappa B; NO - Óxido nítrico; eNOS - Sintase do óxido nítrico endotelial; VCAM-1 - Molécula de adesão vascular-1; VEGF - Fator de crescimento vascular; IL-1α - Interleucina 1α; IL-6 - Interleucina 6; TNF- α - Fator de necrose tumoral α.

Estudos prévios mostram elevados níveis de AGEs em indivíduos diabéticos que foram positivamente associados a angiopatias nas populações estudadas (BERG et al., 1998; SHARP; RAINBOW; MUKHERJEE, 2003; BOUDINA; ABEL, 2007; AVOGARRO et al., 2008; REIS et al., 2008; GIACCO; BROWNLEE, 2010). Assim, elevados níveis de AGEs estão associados as complicações da aterosclerose bem como disfunção endotelial em indivíduos diabéticos.

Em virtude da complexidade das reações que podem ocorrer, apenas poucos AGEs foram claramente identificados e podem ser quantificados em estudos laboratoriais. A carboximetil lisina (CML) é um exemplo de AGEs bem caracterizado e amplamente estudado. A CML é gerada a partir da reação entre produtos dicarbonílicos com a lisina ou arginina presentes em proteínas (GOLDIN et al., 2006; DELBIN et al., 2008).

O organismo possui mecanismos de defesa contra o acúmulo degenerativo de AGEs. Os sistemas enzimáticos capazes de influenciar o pool endógeno de AGEs incluem a oxaldeído redutase e a aldose redutase, eficientes na detoxificação de intermediários dicarbonílicos reativos. Os sistemas enzimáticos glicoxilase I e II, a frutossamina-3-cinase e a frutossamina oxidase também são responsáveis por interromper reações de glicação em diferentes estágios (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008). Existem também receptores que participam do *clearance* e a detoxificação desses produtos, como a família AGE-R1, AGE-R2 e AGE-R3 (GOLDIN et al., 2006).

1.4. Hemoglobina Glicada (HbA_{1c})

A hemoglobina (Hb) é uma metaloproteína que contém ferro que permite o transporte de oxigênio pelo sistema circulatório. A hemoglobina é um tetrâmero composto de dois tipos de cadeias, a forma mais comum da hemoglobina no ser humano é a hemoglobina A (HbA), que é a combinação das cadeias do tipo α e β .

Cada cadeia proteica está ligada a um grupo heme, estes possuem um íon ferro em seu centro, que forma seis ligações coordenadas. É uma proteína alostérica, pois a ligação e a liberação do oxigênio são reguladas por mudanças em sua estrutura provocadas pela própria ligação do oxigênio ao grupo heme (GUYTON; HALL, 2006; MARCHETTI, 2009).

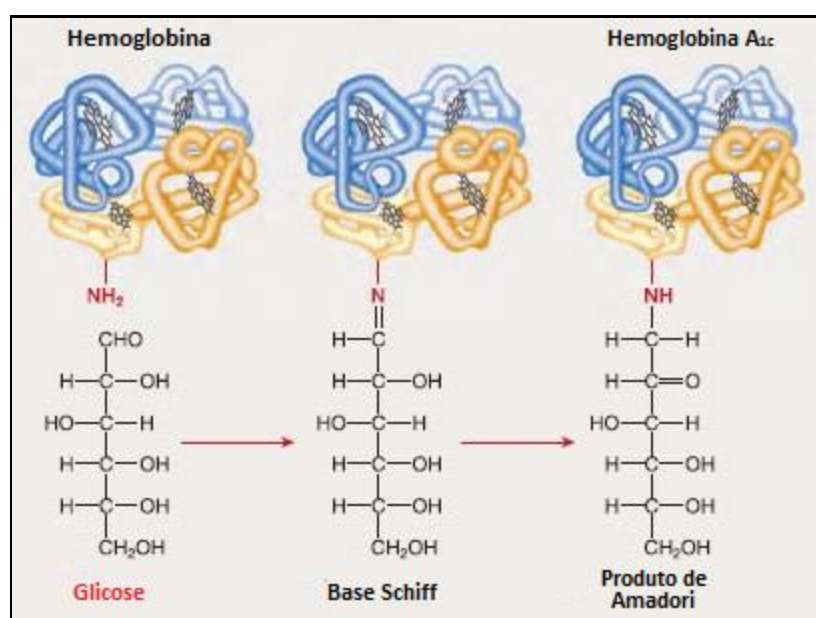


Figura 4: Formação da hemoglobina glicada (HbA_{1c}). Adaptado de Marchetti, 2009.

O termo genérico hemoglobina glicada refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares (FIGURA 4). O processo de glicação de proteínas envolve uma ligação não enzimática e permanente com açúcares redutores como a glicose, ao contrário do processo de glicosilação, que envolve uma ligação enzimática e instável (ULRICH et al., 2001; NETTO et al., 2009).

Dentre os tipos de HbA, a fração HbA_{1c}, é a que se refere à hemoglobina glicada propriamente dita, cuja valina situada no N-terminal da cadeia beta está ligada à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível (ULRICH et al., 2001).

O elevado nível glicêmico por períodos prolongados leva a glicação da hemoglobina, que possui uma vida útil de cerca de 3 meses, sendo assim considerada um biomarcador para o controle glicêmico em períodos prolongados (NATHAN, 2007) (Figura 5). Altos níveis de HbA_{1c} estão relacionados com doenças cardiovasculares (LYONS; BASU, 2012; SNELL-BERGEON; NADEAU, 2012; BOWER et al., 2012). Os níveis normais de HbA_{1c}, encontrados em indivíduos adultos não diabéticos vão de 4% a 6%. Níveis de HbA_{1c} acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas. Por isso, o conceito atual de tratamento do diabetes define a meta de 7% (SBD, 2009; NETTO, 2009).

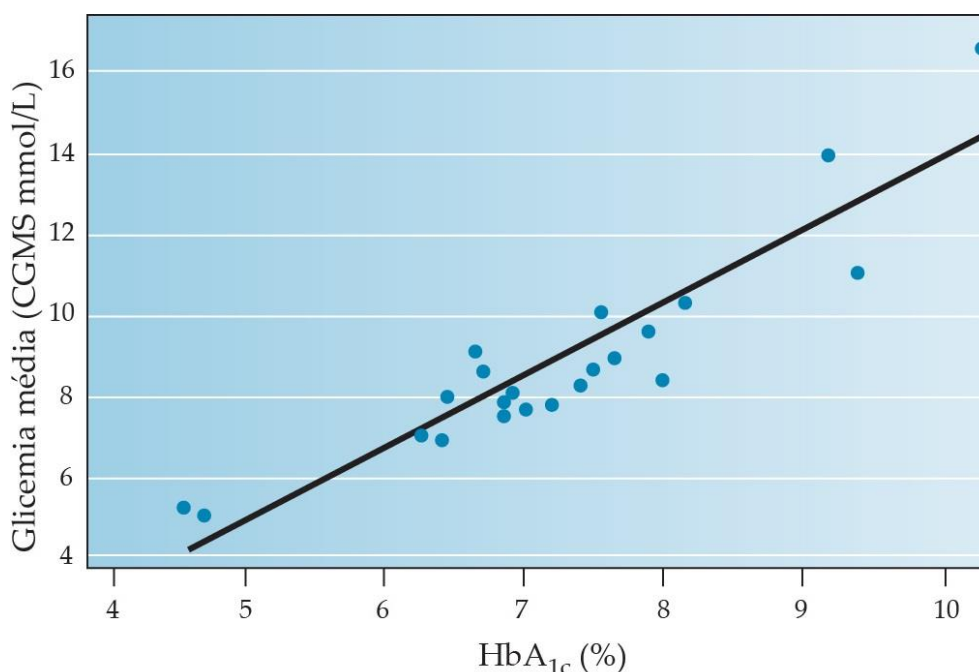


Figura 5: Relação entre glicemia média (mmol/L) e HbA_{1c}. Adaptado de Nathan (2007).

1.5. Espécies reativas do oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs)

A definição de radicais livres é a de que eles são átomos ou moléculas que possuem em sua estrutura química, um elétron desemparelhado (HALWELL, 1987). Este elétron por sua vez tem o potencial de reagir com outras moléculas a fim de se equilibrar quimicamente. Essas substâncias participam de reações de óxido-redução, onde a oxidação implica em perda de elétron e a redução, em ganho. Esse quadro confere a essas substâncias o status de “espécies reativas”, que vem sendo utilizado para denominar não só os radicais livres, mas também substâncias que não possuem um elétron desemparelhado, porém são igualmente reativas (PITOCCO et al. 2010).

As espécies reativas podem ser formadas a partir de diversas reações existentes no organismo como aquelas envolvidas na cadeia respiratória, na fagocitose, reações envolvendo ferro e outros metais de transição, execução de exercícios físicos, entre outras. Dentre os processos ambientais de produção de radicais livres estão a poluição, radiação ultravioleta, cigarro, álcool, estresse e resíduos de pesticidas (VASCONCELOS et al., 2007).

As EROs incluem todas as substâncias que envolvem o oxigênio, entre elas o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($HO^{\cdot}$), radical alquila ($L^{\cdot}$), alcóxila ($LO^{\cdot}$) e peróxila ($LOO^{\cdot}$), enquanto as ERNs envolvem o óxido nítrico (NO), peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$) e o dióxido de nitrogênio (NO_2). Essas espécies reativas estão relacionadas com uma variedade de doenças incluindo o câncer, aterosclerose, hipertensão arterial (VASCONCELOS et al., 2007; PITOCCO et al., 2010). As enzimas que podem produzir as EROs em nosso organismo são a sintase do óxido nítrico desacoplada, a xantina oxidase, a citocromo P450 oxidase, as ciclooxigenases, as fosfolipases A e a NADPH oxidase (SCHNEIDER; DE OLIVEIRA, 2004).

A formação mitocondrial de espécies reativas é nossa maior produtora endógena através da cadeia transportadora de elétrons. Cerca de 1-2% do oxigênio metabolizado é reduzido a ânion superóxido. Afirma-se que a formação do ânion superóxido ocorre em decorrência da perda de elétrons na cadeia respiratória, ao nível da Ubiquinona, entre os complexos I e III (HAN et al., 2001; CARRERAS et al., 2004)(FIGURA 6).

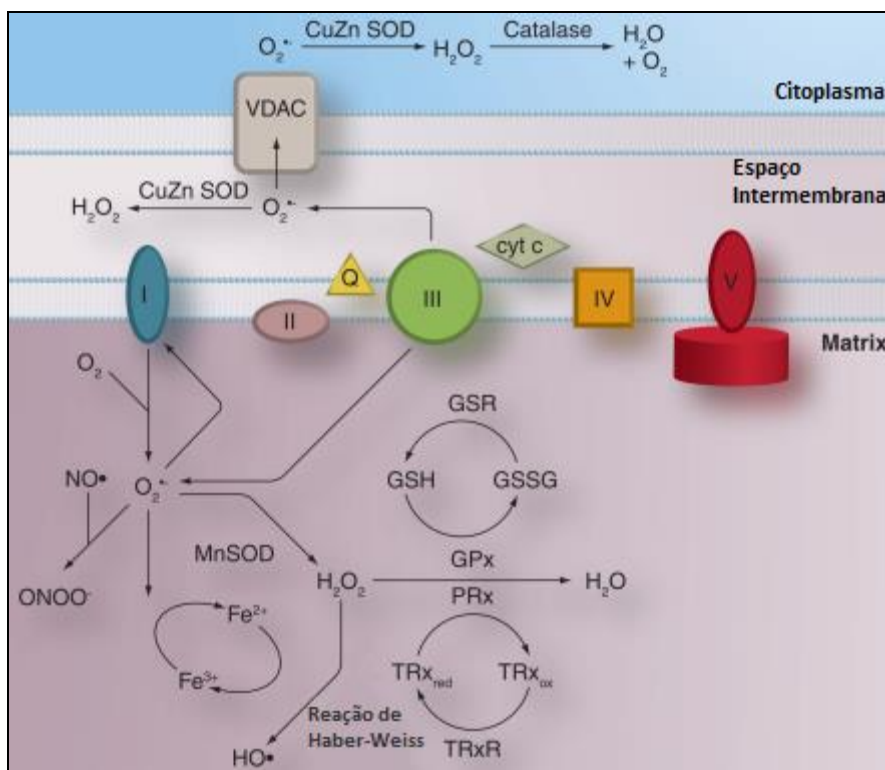


Figura 6: Cadeia transportadora de elétrons e EROs. Radicais superóxidos são produzidos nos complexos I e III. O superóxido é dismutado em peróxido de hidrogênio pela enzima SOD. O peróxido de hidrogênio é decomposto em água pela ação da GPx ou PRx Adaptado de HOLLEY; CLAIR, 2009. Complexo I - NADPH-ubiquinona oxidoreductase; Complexo II - Succinatoubiquinona oxidoreductase; Complexo III - Ubiquinol-citocromo c oxidoreductase; Complexo IV - Ferrocitocromo c-oxigênio oxidoreductase; Complexo V - ATP sintase; cyt c - Citocromo c; CuZn SOD - Superóxido dismutase Cobre-Zinco; GPx - Glutathiona peroxidase; GSH - Glutathiona reduzida; GSSG - Glutathiona oxidada; GSR - Glutathiona redutase; Mn SOD - Superóxido dismutase Manganês; PRx - Peroxiredoxina; Q - Coenzima Q; TRx - Tioeredoxina; TRxR - Tioeredoxina redutase; VDAC - Canal voltagem dependente.

Dentre as ações prejudiciais envolvendo as EROs e ERNs se encontra a peroxidação lipídica, a diminuição na biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e danos no DNA (HALLWELL, 2000; BOYD; CADENAS, 2005; NATHAN; CUNNINGHAM, 2013).

Por outro lado, nosso organismo apresenta defesas contra os radicais livres, dentre as principais estão as enzimas Superóxido Dismutase (SOD), a Catalase (CAT) e a Glutathiona Peroxidase (GPx) (DROGE, 2002; MARITIM et al., 2003; HOLLEY; CLAIR, 2009). As enzimas SOD podem ser subdivididas conforme sua localização: SOD1 ou Cu/Zn-SOD encontrada no núcleo e no citosol, SOD2 ou Mn-SOD encontrada nas mitocôndrias e a SOD3 que também é uma Cu/Zn-SOD, porém ela é encontrada no ambiente extracelular. Existem também substâncias exógenas e

não enzimáticas que participam da defesa antioxidante, dentre elas as vitaminas C e E (MARITIM; SANDERS; WATKINS, 2003). A enzima SOD é a primeira defesa do organismo contra os radicais livres, ela catalisa o ânion superóxido convertendo-o em oxigênio (O_2) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), em seguida, a enzima CAT dismuta o H_2O_2 em oxigênio (O_2) e água (H_2O) e finalmente a GPx que também reduz o H_2O_2 em H_2O (HOLLEY; CLAIR, 2009; NATHAN; CUNNINGHAM, 2013).

Nosso sistema antioxidante tem a capacidade de lidar com essas espécies reativas a ponto minimizar os problemas por eles causados. Quando existe uma alta produção de espécies reativas, ou quando nosso sistema de defesa contra essas substâncias se encontra debilitado, ocorre um desbalanço entre os dois sistemas, o que é denominado estresse oxidativo. Dentre os processos de injúria celular causado pela elevada produção de espécies reativas, está a peroxidação lipídica, que pode ser definida como uma cascata de reações envolvendo as espécies reativas e lipídeos insaturados das membranas celulares, levando a destruição de sua estrutura. A peroxidação lipídica vem sendo associada como um dos eventos primários das lesões celulares, causando transtornos na permeabilidade da membrana, alterando o fluxo de íons e outras substâncias, fazendo a membrana perder a seletividade, comprometendo assim os componentes da matriz celular (HOGG; KALYANARAMAN, 1999; HALLWELL, 2000). Durante a peroxidação lipídica é formado o malondialdeído (MDA) como produto secundário, um dos meios de se mensurar a destruição causada pelas espécies reativas no organismo é utilizando a técnica de TBARS (HALLWELL, 2000).

1.6. Óxido Nítrico (NO)

O óxido nítrico (NO) é um radical livre gasoso, inorgânico e incolor, e constitui um dos mais importantes mediadores de processos intracelular e extracelular. Pode ser um oxidante ou um redutor dependendo do meio em que ele está e tem afinidade em reagir com o oxigênio (CERQUEIRA; YOSHIDA, 2002).

Sua função biológica começou a ser esclarecida a partir de pesquisa realizada por Robert Furchgott, ao demonstrar que o relaxamento vascular dependia da presença de um endotélio íntegro e ficou conhecida como um fator de relaxamento derivado do endotélio. Posteriormente, Ferid Murad e Louis Ignarro elucidaram que esse fator relaxante derivado do endotélio seria o óxido nítrico (ZANESCO; ANTUNES, 2005).

Ele é produzido por um grupo de enzimas síntases do óxido nítrico (NOS). Existem três principais isoformas conhecidas dessa enzima, uma delas é a forma induzível que é expressa em macrófagos, células de Kupffer, neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular e células endoteliais chamada iNOS que participa da resposta a estímulos patológicos e pode produzir grandes quantidades dessa substância em resposta a processos inflamatórios, enquanto as outras duas formas, chamadas constitutivas, estão presente no endotélio vascular e nos neurônios são chamadas eNOS e nNOS respectivamente, as quais participam da sinalização celular. Essas duas últimas liberam o NO por curtos períodos de tempo e necessitam de um doador de elétron, a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH), e co-fatores como a flavina adenina dinucleotídeo (FAD), a flavina mononucleotídeo (FMN) e a tetrahydrobiopterina (BH4), e podem ser dependentes ou independentes da presença de íons Ca^{2+} e calmodulina. A produção do NO se dá a partir do aminoácido L-arginina que é transformando em L-citrulina (FIGURA 7) (FORESTERMAN; SESSA, 2012; MONCADA, 1997).

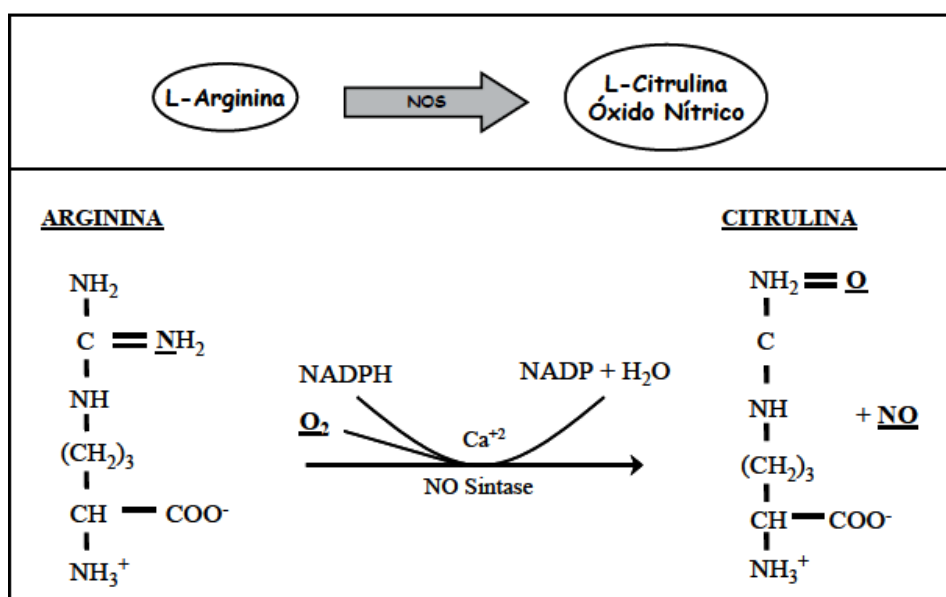


Figura 7: Formação do óxido nítrico pela enzima sintase do óxido nítrico segundo Zago & Zanesco (2006).

No organismo, o NO participa de inúmeras funções em vários órgãos, como o cérebro, pulmões e vasos sanguíneos. Nas células endoteliais, sua ação ocorre a partir de mecanossensores que ativam a eNOS e por sua vez inicia a produção de NO que se difunde para a célula alvo onde interage com o grupamento heme da guanilato ciclase solúvel (GCs), levando à formação de monofosfato cíclico de

guanosina (GMPc) o que gera uma diminuição na concentrações de Ca^{2+} intracelular e leva a vasodilatação (ZAGO; ZANESCO, 2006; ZANESCO; ZAROS, 2009) (FIGURA 8).

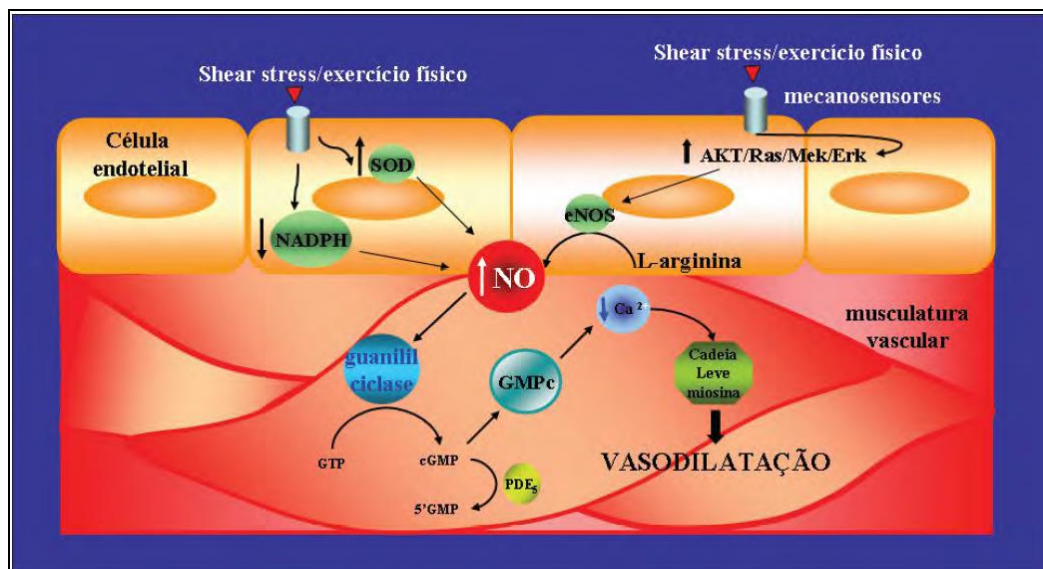


Figura 8: Mecanismo de ação do NO no relaxamento do músculo liso vascular, segundo ZanESCO & Zaros (2009).

Quando o nosso organismo se encontra em estado de estresse oxidativo e ocorre a superprodução de espécies como o ânion superóxido, esse pode reagir com o NO levando a formação do peroxinitrito que faz com que ocorra uma diminuição da biodisponibilidade do NO e posteriormente a formação do radical hidroxila, um potente oxidante que leva a danos celulares, como a peroxidação lipídica (HALLIWELL, 1987).

Esse quadro leva a disfunção endotelial e processos ateroscleróticos que estão intimamente ligados com micro e macroangiopatias apresentadas por indivíduos diabéticos que possuem baixo controle glicêmico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

1.7. Exercício físico e Diabetes Mellitus tipo 1

O organismo humano necessita de energia para exercer suas funções, no caso das fibras musculares, para se contraírem. O metabolismo se encarrega da formação e produção de energia para o funcionamento do organismo. A energia pode vir do metabolismo anaeróbio, que não necessita da presença de oxigênio para a formação de ATP, ou do metabolismo aeróbio, que necessita do oxigênio, sendo indispensável à assimilação deste gás proveniente da circulação sanguínea. Para a

obtenção dessa energia, o nosso organismo faz uso dos macronutrientes, os glicídeos, lipídeos e protédeos (WILMORE; COSTILL, 1994; GUYTON; HALL, 2006; AIRES, 2008; MCARDLE; KATCH; KATCH, 2011).

Em momentos em que nosso corpo se encontra em estado de desequilíbrio homeostático, como no exercício físico, o consumo de ATP aumenta de acordo com a intensidade. Nos primeiros minutos de exercício físico, nosso organismo faz uso do ATP, que se dispõe em pequenas quantidades dentro da célula muscular. No entanto, a duração desse estoque costuma ser pequena, fazendo-se necessárias outras fontes de ATP. A partir da depleção desse pequeno estoque de ATP, nossas células passam a utilizar fosfato de creatina (CF), uma substância que participa da ressíntese de ATP a partir do difosfato de adenosina (ADP). Este é chamado metabolismo anaeróbio alático (WILMORE; COSTILL, 1994; GUYTON; HALL, 2006; AIRES, 2008; MCARDLE; KATCH; KATCH, 2011).

Em seguida, o metabolismo anaeróbio láctico começa produzir ATP, fazendo uso predominante de glicose como substrato. Consiste na degradação do glicogênio armazenado no interior das fibras musculares e da glicose presente na corrente sanguínea. No interior da célula, a glicose sofre uma cascata de reações que gera uma substância denominada piruvato, que com a participação da enzima lactato desidrogenase é transformado em lactato. Essa cascata de reações proporciona a obtenção de duas moléculas de ATP, duas moléculas de lactato e outras duas de água (GUYTON; HALL, 2006; MCARDLE; KATCH; KATCH, 2011). Esse tipo de metabolismo dura poucos minutos, caso a intensidade seja elevada, pois o acúmulo do lactato está associado à fadiga e à interrupção do exercício físico (FOX, 1991; WILMORE; COSTILL, 1994; MCARDLE; KATCH; KATCH, 2011).

Quando existe a presença de oxigênio, a enzima piruvato desidrogenase é quem participa da transformação do piruvato em uma substância denominada acetil-CoA, que também pode ser formada a partir de aminoácidos e ácidos graxos. O acetil-CoA é o principal metabólito para a síntese de ATP pela mitocôndria, onde ocorre o ciclo do ácido cítrico ou ciclo de Krebs e posteriormente transferências de elétrons (fosforilação oxidativa) na cadeia respiratória. Nessa reação completa cada molécula de glicose proporciona a geração de 38 moléculas de ATP, seis de CO₂ e seis de água, sendo que não há produção de lactato nesse processo. Esse tipo de metabolismo participa com 95% da formação de energia muscular. (GUYTON; HALL, 2006; MCARDLE; KATCH; KATCH, 2011)

Quando realizado frequentemente e seguindo cuidados adequados, o exercício físico promove melhoria em diversos parâmetros, incluindo reserva de glicogênio muscular, consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$), valores de pressão arterial, FC de repouso e exercício, melhora da sensibilidade a insulina, entre outros (MCARDLE ; KATCH; KATCH, 2011; MCCONELL et al., 2012). Porém, quando praticado sem as devidas precauções ou em intensidades elevadas causam sérios problemas, não só no sistema fisiológico como em outros sistemas, como o articular (MONTEIRO, 1996).

Visando categorizar as intensidades de exercício em indivíduos diabéticos, a ADA (2002) estipulou intensidades diferentes das indicadas a indivíduos não diabéticos, considerando valores como 40-59% $VO_{2máx}$ como intensidade moderada, conforme demonstrado no quadro 4.

Quadro 4. Intensidade dos exercícios.

<i>Intensidade</i>	<i>Intensidade Relativa</i>	
	<i>VO_{2máx} (%)</i>	<i>FC máx (%)</i>
<i>Muito leve</i>	<20	<35
<i>Leve</i>	20-39	35-54
<i>Moderado</i>	40-59	55-69
<i>Pesado</i>	60-84	70-89
<i>Muito pesado</i>	>85	>90
<i>Máximo</i>	100	100

ADA, 2002

No DM1, o exercício físico deve ser executado seguindo algumas orientações devido ao risco que essa população sofre de apresentar hipoglicemia, durante, logo após e tardiamente ao exercício (RABASA-LHORET et al., 2001). Para prevenir esse quadro, o American College of Sports Medicine (ACSM, 1994) recomenda que se o indivíduo faz uso de insulina ou secretagogos, deve repor carboidratos antes do exercício caso os valores da glicemia sanguínea estejam < 100 mg/dl. Em casos de hiperglicemia, o indivíduo pode praticar o exercício físico se estiver se sentindo bem, com cetose negativa, mesmo se a glicemia estiver > 300 mg/dl (ADA, 2012), pois o exercício moderado pode reduzir a glicemia (SBD, 2009), mas se existe um quadro

de cetose com glicemia acima de 250 mg/dl, o exercício físico deve ser adiado (ADA, 2012).

Vários outros fatores influenciam as respostas metabólicas do nosso organismo frente ao exercício. Elas envolvem além do tipo, intensidade e tempo, nível de aptidão física, estado nutricional, fatores individuais, controle metabólico entre outros (WASSERMAN; ZINMAN, 1994). No DM1, o organismo encontra-se em um controle metabólico em desequilíbrio e isso pode influenciar as vias energéticas durante o exercício, causando diminuição nos valores de coeficiente respiratório (RQ) (WOHL et al., 2004). De fato, Nugent et al. (1997) demonstraram em seu estudo que os níveis de adrenalina se encontram mais baixos no DM1 em repouso e em exercício quando comparados com o grupo controle, e o $VO_{2\text{máx}}$ também se mostrou significativamente menor.

1.8. Resposta glicêmica e de lactato ao exercício físico

A entrada de glicose no músculo esquelético pode ocorrer por vias dependentes e independentes de insulina. Uma das vias independentes de insulina promove o transporte de glicose no músculo esquelético a partir das concentrações de proteína quinase ativada por AMP (AMPK) (GUELFÍ et al., 2007; PAULI et al., 2009). Essa quinase, quando em altas concentrações, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos faz com que vesículas contendo GLUT-4, independentemente da insulina, desloquem-se até a membrana (ROPELLE; PAULI; CAVALHEIRA, 2005). Quando em exercício físico, o músculo ao utilizar o ATP, aumenta as concentrações de AMPK que causam a translocação do GLUT-4 e ocorre o influxo de glicose, consequentemente, redução nas concentrações de glicose sanguínea (TOMÁS et al., 2002). Além disso, aumento na concentração do íon cálcio no interior da célula, aumento na atividade da sintase do óxido nítrico (NOS), aumento na síntese de óxido nítrico (NO) e a hipóxia, também podem estimular a captação de glicose através do aumento da translocação do Glut-4 para a membrana durante a contração muscular (ROBERTS et al., 1999)

O exercício físico realizado a 60% do $VO_{2\text{máx}}$, em indivíduos saudáveis provoca a produção de lactato, bem como sua degradação, mantendo-se um equilíbrio entre produção e remoção (WILMORE; COSTILL, 1994; MCARDLE; KATCH; KATCH, 2011). No entanto, em portadores de DM1 os níveis de lactato sanguíneo apresentam-se elevados (NUGENT et al., 1997).

Com relação a glicemia, exercício físico e DM1, Rabasa-Lhoret et al. (2001) encontraram redução de $3,36 \pm 0,76$ mmol/l ($60,5 \pm 13,7$ mg/dL) em indivíduos portadores de DM1 submetidos ao exercício moderado ($50\% \text{VO}_{2\text{máx}}$) por um período de 30 minutos com doses normais de insulina. De maneira similar, Guelfi et al. (2005), aplicaram exercício leve/moderado ($40\% \text{VO}_{2\text{máx}}$), por um período de 30 minutos, em indivíduos portadores de DM1 com glicemia pré exercício de $11,0 \pm 2,3$ mmol/L ($198 \pm 41,4$ mg/dl) e encontraram redução de $4,4 \pm 1,2$ mmol/l ($79,2 \pm 21,6$ mg/dL) pós exercício, essa redução continuou por um período de 60 minutos após o exercício. Arutchelvam et al. (2009) utilizaram exercício em esteira ergométrica com frequência cardíaca alvo de 120 bpm em portadores de DM1 e encontraram redução na glicemia durante o exercício, porém com aumento desse parâmetro pós exercício.

Estudo recente conduzido por Yardley et al. (2012), mostrou que exercício aeróbio em esteira ergométrica a 60% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$ por um período de 45 minutos, em portadores de DM1 com glicemia de $9,1 \pm 2,4$ mmol/L ($163,8 \pm 43,2$ mg/dL), tiveram redução significativa de 39% , passando para $5,5 \pm 2,4$ mmol/L ($99 \pm 43,2$ mg/dL). Por outro lado, Nugent et al. (1997) comparando respostas metabólicas ao exercício incremental em DM1 e sujeitos saudáveis (CON), não encontraram diminuição da glicemia em nenhum dos grupos (DM1: $13,5$ vs. $14,3$ mmol/L e CON: $4,0$ vs. $5,1$ mmol/L; DM1: 243 vs. $257,4$ mg/dL e CON: 72 vs. $91,8$ mg/dL) pré e pós exercício, respectivamente.

Porém nenhum dos trabalhos citados anteriormente, o foco foi analisar a resposta da glicemia e de lactato nesses indivíduos. Guelfi et al. (2005), objetivaram a comparação entre o exercício moderado e intermitente feito em ciclo ergômetro; Yardley et al. (2012) analisaram a resposta glicêmica com variação entre exercício resistido antes ou depois do aeróbio. Arutchelvam et al. (2009) compararam tipos de insulina e risco de hipoglicemia pós exercício; Rabasa-Lhoret et al., (2001) compararam diferentes doses de insulina na resposta glicêmica em indivíduos portadores de DM1. E por fim, Nugent et al. (1997) analisaram as respostas metabólicas, respiratórias e hemodinâmicas, porém em exercício submáximo feito em ciclo ergômetro. Assim, o objetivo desse trabalho foi o de avaliar o efeito do exercício físico aeróbio agudo de moderada intensidade na resposta glicêmica e do lactato sanguíneo em adultos diabéticos do tipo 1. Além disso, avaliamos também o estado redox e os níveis de nitrito/nitrato em jejum.

2. JUSTIFICATIVA

A falta de especificidade em estudos relacionados à resposta glicêmica e principalmente à produção do lactato sanguíneo em pacientes com DM1 faz com que sejam necessários mais estudos sobre o assunto. A diferença de metodologias entre os trabalhos também faz com que seja mais difícil obter uma conclusão sobre os parâmetros metabólicos dessa população durante a execução do exercício físico, pois diferentes metodologias provocam diferentes respostas. Além disso, o portador de DM1 pode apresentar alterações metabólicas devido ao contínuo uso da insulina, o que determina maior variabilidade de respostas durante o exercício físico (WOHL et al., 2004). De fato, a inibição da glicogenólise hepática causada pela insulina exógena pode influenciar na resposta glicêmica causando redução de 1,5 mg/dl/min durante um exercício moderado. Pode também haver maior produção de lactato pelo músculo resultante da utilização do glicogênio muscular, o que pode gerar a ativação da via de gliconeogênese (WASSERMAN; ZINMAN, 1994).

Indivíduos com DM1, muitas vezes deixam de fazer exercício físico pelo medo de crise hipoglicêmica. Isto gera maiores complicações, como diferenças nas concentrações de Ca^{2+} , diminuição de contratilidade miocárdica, aumento no estresse oxidativo, aumento na participação do sistema renina angiotensina e expressão de receptores miocárdicos, alterações funcionais e estruturais na mitocôndria causando uma redução da fosforilação oxidativa e aumentando a produção de EROs (FORESTERMANN; SESSA, 2012; BOUDINA; ABEL, 2007).

O exercício para esses indivíduos se faz necessário, pois após o advento da insulina, a sobrevida dessas pessoas aumentou consideravelmente, porém, sem o devido cuidado, muitas comorbidades podem aparecer e diminuir a qualidade de vida. O exercício vem sendo apontado como uma ferramenta não farmacológica e vem sendo considerado um grande influenciador desse quadro. Delbin et al. (2012) demonstraram que o exercício melhora a defesa antioxidante e melhora a resposta vascular em ratos diabéticos, aumentando a biodisponibilidade de NO e assim melhorando a função endotelial, importante na proteção contra micro e macroangiopatias.

Sendo assim, avaliar o efeito do exercício físico aeróbio agudo de moderada intensidade na resposta glicêmica e na concentração do lactato sanguíneo em adultos diabéticos do tipo 1 torna-se importante para essa população na medida que os pacientes diabéticos aumentaram a longevidade. O melhor entendimento sobre

os efeitos do exercício físico na resposta metabólica pode trazer grandes benefícios a esses pacientes bem como aos profissionais de educação física que irão trabalhar com esse tipo de paciente.

3. OBJETIVOS

1. Avaliar o efeito do exercício físico aeróbio agudo de moderada intensidade na resposta glicêmica e do lactato sanguíneo em adultos diabéticos do tipo 1, bem como o estado redox desses voluntários em repouso.
2. Avaliar se essa intensidade de exercício físico aeróbio poderia auxiliar no controle glicêmico desses indivíduos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, protocolo nº 5128, com aprovação dia 07 de Fevereiro de 2013, sob nº 008/2013 (Anexo IV). Todas as informações dos procedimentos do estudo, de seus riscos e benefícios foram fornecidas aos voluntários e todas as dúvidas esclarecidas, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo I) foi assinado por todos os participantes.

4.2. Amostra

Este estudo contou com dois grupos experimentais: grupo controle não diabético (CON) e grupo Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), divididos da seguinte maneira:



Os voluntários diabéticos do tipo 1 foram recrutados através de análise do banco de dados da Secretaria de Saúde do Município de Rio Claro. Em seguida foram convidados a participar do estudo via contato telefônico e após interesse de participação foi agendada uma visita ao Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física situado na UNESP de Rio Claro - Departamento de Educação Física, onde todas as dúvidas foram esclarecidas. Os voluntários deste estudo não diabéticos do tipo 1, do grupo controle, foram recrutados através de anúncios em mídia e convite à Comunidade de Rio Claro.

4.3. Critérios de inclusão

Para serem incluídos neste estudo os voluntários deveriam contemplar os seguintes critérios:

1. Diagnóstico médico de Diabetes Mellitus tipo 1;
2. Idade entre 18 e 35 anos;
3. Ter tempo de doença < 15 anos;

4. Ser sedentário (tempo < 150 minutos de atividade física moderada semanal ou < 60 minutos de atividade física vigorosa nos últimos 3 meses);
5. Ter o índice de massa corporal (IMC) $\leq 30 \text{ Kg/m}^2$;
6. Ter creatinina sérica < 2.0 mg/dl;

4.4. Critérios de exclusão

Para serem incluídos neste estudo os voluntários deveriam contemplar os seguintes critérios:

1. Ser hipertenso (PAS $\leq 139 \text{ mmHg}$ e PAD $\leq 89 \text{ mmHg}$);
2. Ser fumante;
3. Possuir insuficiência hepática;
4. Possuir doenças hematológicas, ortopédicas e respiratórias;
5. Possuir neoplasias;
6. Possuir resistência à insulina.

Os indivíduos do grupo controle eram adultos não diabéticos tipo 1 e contemplavam todos os critérios de inclusão e exclusão, com exceção dos itens 1 e 3. O critério 3 foi determinado para que não houvessem possíveis complicações associadas ao tempo de doença desse indivíduos.

4.5. Desenho experimental

O presente estudo foi realizado no Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física situado na UNESP de Rio Claro - Departamento de Educação Física e envolveu cinco encontros com os voluntários. Todos os encontros que envolveram a prática de exercício físico foram acompanhados de um profissional de Educação Física devidamente registrado no Conselho Regional de Educação Física.

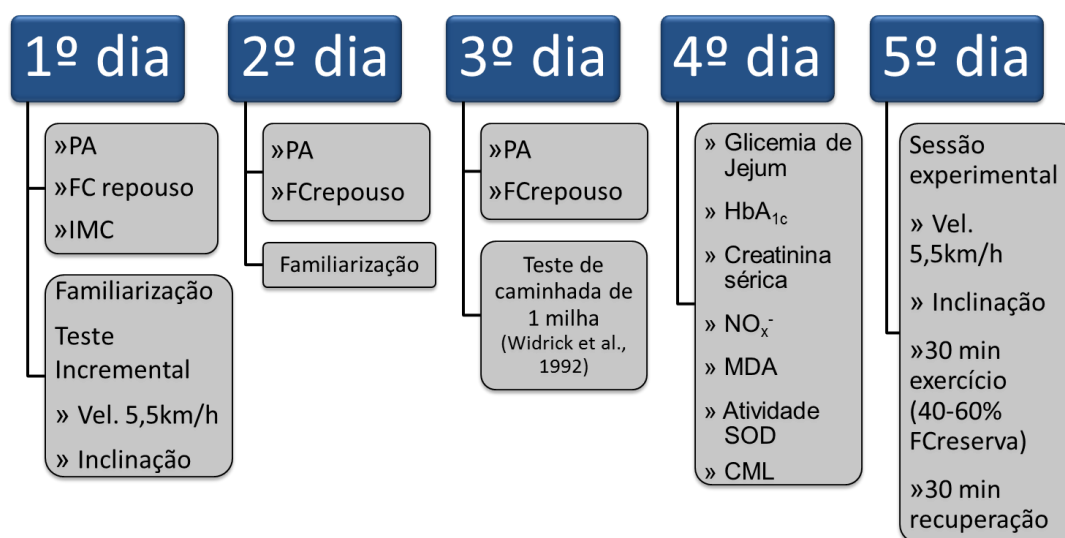


Figura 9: Desenho experimental da pesquisa.

1º encontro: Entrevista, avaliação inicial e adaptação à esteira ergométrica.

Foi preenchido uma ficha de anamnese que continham informações sobre antropometria, histórico do paciente, histórico médico, tratamento e cuidados com o Diabetes Mellitus do tipo 1, aferição da pressão arterial e frequência cardíaca de repouso (Anexo II), bem como um questionário sobre atividades físicas (Anexo III). Nesse encontro o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado.

Após a entrevista e avaliação inicial, foi realizada medida da glicemia por fita reativa de teste (Advantage Roche, São Paulo-SP, Brasil), para análise dos padrões seguros estipulados pelo ACSM e ADA (2002) e as Diretrizes da SBD (2009). Caso os parâmetros de pressão arterial e/ou glicemia estivessem alterados, o encontro seria remarcado. O voluntário recebeu uma explicação do funcionamento da esteira e medidas de segurança que deveriam ser adotadas durante utilização do equipamento.

Após um alongamento com ênfase nos membros inferiores, a adaptação ao ergômetro (Movement®, modelo RT 250 PRO, Brudden Equipamentos Ltda, Pompéia, SP, Brasil) foi iniciada com incremento da velocidade de forma gradual e com as devidas correções posturais e de marcha, até atingir a intensidade de um exercício leve (ADA, 2002) pelo período de 15-20 minutos, nos casos em que o voluntário apresentasse domínio do ergômetro, um teste incremental com estágios de 2 minutos até atingir cerca de 60% FCreserva era aplicado para análise da

inclinação alvo. Nessa fase a escala de percepção subjetiva de esforço (BORG, 1982) foi aplicada.

Durante toda a realização do exercício, os sinais e sintomas de hipoglicemia foram avaliados, caso alguma alteração fosse detectada o exercício seria imediatamente interrompido e os procedimentos para controle da hipoglicemia seriam realizados de acordo com as diretrizes da SBD (2009). Ao final da adaptação, o voluntário era instruído a permanecer no laboratório por um período de 30 minutos para controle de eventual crise hipoglicêmica. Em seguida uma segunda adaptação foi marcada.

2º encontro: Adaptação à esteira.

O voluntário realizou repouso de 15 minutos novamente para medição de pressão arterial e frequência cardíaca de repouso, como procedimento de segurança a medida da glicemia por fita reativa de teste foi realizada. Em seguida, o voluntário realizava uma caminhada leve de 15-20 minutos para familiarização ao ergômetro. Durante essa adaptação foi monitorada a frequência cardíaca e a percepção subjetiva de esforço foi avaliada, assim como todos os procedimentos de controle e monitoramento de glicemia e hipoglicemia indicados pela SBD descritos anteriormente. Ao final da familiarização, o voluntário era instruído a permanecer no laboratório por um período de 30 minutos para controle de crise hipoglicêmica, se ocorrer.

3º encontro: Aplicação do Teste de 1 Milha.

O voluntário realizou o repouso de 15 minutos novamente para aferição de pressão arterial e frequência cardíaca de repouso, após esse período a medida da glicemia por fita reativa de teste foi realizada. Em seguida o voluntário realizou teste em esteira para o cálculo da capacidade aeróbia pela medida indireta de $VO_{2\text{pico}}$ utilizando protocolo do teste de 1 milha para esteira ergométrica (WIDRICK et al., 1992).

Durante esse período foi realizado o monitoramento da frequência cardíaca e a percepção subjetiva de esforço foi avaliada, assim como todos os procedimentos de segurança e monitoramento de glicemia e hipoglicemia. Ao final do teste de 1 milha, o voluntário foi instruído novamente a permanecer no laboratório por um período de 30 minutos para controle de eventual crise hipoglicêmica.

4º encontro: Coleta sanguínea de jejum.

Com o intervalo mínimo de cinco dias após o teste de 1 milha, foram coletadas amostras sanguíneas para análise bioquímica em jejum de 8 horas. Essa coleta foi realizada em laboratório de análises clínicas da cidade de Rio Claro.

5º encontro: Sessão experimental.

Após repouso de 15 minutos para aferição de pressão arterial e frequência cardíaca de repouso, o voluntário realizou uma sessão de exercício físico de moderada intensidade (40-60% FCreserva) por 30 minutos e em seguida uma recuperação ao exercício, em posição sentada, por 30 minutos, totalizando 1 hora entre exercício físico e recuperação. Previamente ao exercício, com o voluntário sobre a esteira foram registrados os valores de frequência cardíaca, em seguida, por meio de punção no lóbulo da orelha, foi realizada a medida da glicemia e coletado sangue para posterior análise do lactato, essa coleta foi denominada de T=0'. Após um aquecimento de 5 minutos com elevação gradual da velocidade e inclinação para que fossem alcançados os valores estipulados de frequência cardíaca, coletas de sangue para análise da glicemia e do lactato sanguíneo foram realizadas nos momentos T=10' e T=20' durante a sessão, imediatamente ao final da sessão (T=30'), e após a sessão nos momentos T=40', 50'e 60'. Durante o minuto que precedia a parada para a coleta, foram registrados os valores de frequência cardíaca e percepção subjetiva de esforço. Vale salientar que a cada período de 10 minutos o voluntário permanecia parado por 1 minuto e 30 segundo para as coletas.

Todos os procedimentos de segurança e monitoramento de glicemia e hipoglicemia indicados pela SDB descritos anteriormente foram realizados, bem como amostras de sangue para medida de beta-cetona para prevenção de cetoacidose diabética foram realizados.

4.6. Avaliação antropométrica

O peso corporal foi avaliado através de balança digital (Toledo, São Bernardo do Campo-SP, Brasil) estando os voluntários vestidos com o mínimo de roupa possível e descalços para a pesagem. A estatura foi mensurada através de uma barra métrica anexa de fábrica a balança.

Foi calculado o índice de massa corporal (IMC), com base na medição antropométrica do peso e da altura, que leva em consideração a razão entre o peso corporal e o quadrado da estatura (kg/m^2).

4.7. Mensuração da pressão arterial e frequência cardíaca

A medida de pressão arterial foi realizada com o voluntário sentado em repouso de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH, 2011) utilizando monitor automático digital (Modelo BP 3BT0A, Microfile, Widnau, Suíça).

A frequência cardíaca foi medida em repouso e monitorada durante a prática de exercício físico através do monitor digital de frequência cardíaca (Modelo RS800 e modelo FS1, Polar, Finlândia).

4.8. Percepção subjetiva de esforço

Para percepção de esforço foi utilizada a escala de percepção subjetiva de esforço sugerida por Borg (2000). Segue os valores representativos da percepção subjetiva de esforço.

6	-
7	muito fácil
8	-
9	fácil
10	-
11	relativamente fácil
12	-
13	ligeiramente cansativo
14	-
15	cansativo
16	-
17	muito cansativo
18	-
19	exaustivo
20	-

Quadro 5: Escala de Percepção Subjetiva de Esforço (BORG, 2000).

4.9. Consumo de oxigênio (VO_2)

A capacidade aeróbia foi determinada pela medida indireta de $VO_{2\text{pico}}$ utilizando o protocolo do teste de 1 milha (1.609 metros) preconizado por Kline et al. (1987) e adaptado a esteira ergométrica por Widrick et al. (1992). Este teste consiste em caminhar à distância pré-estabelecida, o mais rápido possível, sem correr. Para o cálculo do $VO_{2\text{pico}}$ foram mensuradas as variáveis de frequência cardíaca final do

teste e o tempo gasto para realizar o percurso. O teste foi realizado em esteira ergométrica (Movement®, RT 250 PRO), para o monitoramento da frequência cardíaca foi utilizado frequencímetro digital (Modelo FS1, Polar, Finlândia) e um cronômetro digital de fábrica na esteira. Este protocolo apresenta alta correlação para prever o VO_{2pico} ($r=0,88$) na população em geral. O VO_{2pico} foi calculado conforme equação abaixo descrita:

$$VO_{2pico} = 132,853 - (0,0769 \times \text{peso corporal em libras}) - (0,3877 \times \text{idade}) + (6,315 \times \text{sexo}) - (3,2649 \times \text{tempo de caminhada}) - (0,1565 \times \text{frequência cardíaca final})$$

Sendo:

Peso corporal em libras – O peso corporal foi convertido de kg para libras (1 libra = 0.4539 kg);

Idade – Representada em anos;

Sexo – Foi utilizado o número 1, conforme proposto pela equação para o sexo masculino;

Tempo de caminhada – O tempo de caminhada é expresso em minutos;

Frequência cardíaca final – Avaliada a média do último minuto até o término da distância, representada em batimentos cardíacos por minutos (bpm).

4.10. Medida da glicose sanguínea e beta-cetona sanguínea

Uma gota de sangue era obtida por punção da polpa digital por meio de lanceta individual (Accu-chek®, modelo Softclix II, Roche, São Paulo-SP, Brasil) e os valores de glicemia (mg/dl) foram constatados por fitas reativas de teste (Advantage Roche, São Paulo-SP, Brasil) e monitor digital (Advantage Roche, São Paulo-SP, Brasil) seguindo as instruções do fabricante.

Como prevenção de cetoacidose diabética, foi feita a medida dos valores de beta-cetona (mmol/L) através de uma gota de sangue obtida por punção da polpa digital com lanceta individual (Accu-chek®) e utilizando fitas reativas de teste (Abbott Diabetes Care Inc., Alameda-CA, EUA) e monitor digital (Optium Xceed Abbott Diabetes Care Inc., Alameda-CA, EUA) seguindo as instruções do fabricante.

4.11. Análise de lactato sanguíneo

Foram coletadas amostras de 25µL de sangue do lóbulo da orelha através de capilares heparinizados, que foram depositadas em tubos contendo 400µL de ácido tricloroacético (TCA) e armazenadas a 4°C. Posteriormente foram analisadas pelo método enzimático, conforme descrito por Engels e Jones (1978).

4.12. Protocolo de exercício físico aeróbio

A intensidade do exercício físico foi realizada através da frequência cardíaca de reserva, proposta por Karvonen (1957).

$$FC_{res} = [(FC_{máx} - FC_{rep}) \times \% \text{ da intensidade}] + FC_{rep}$$

Sendo:

FC_{máx} - 220 – idade;

FC_{rep} - Frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) após 15 minutos em repouso;

X – Intensidade de treinamento em decimais. Ex: 60% = 0,60.

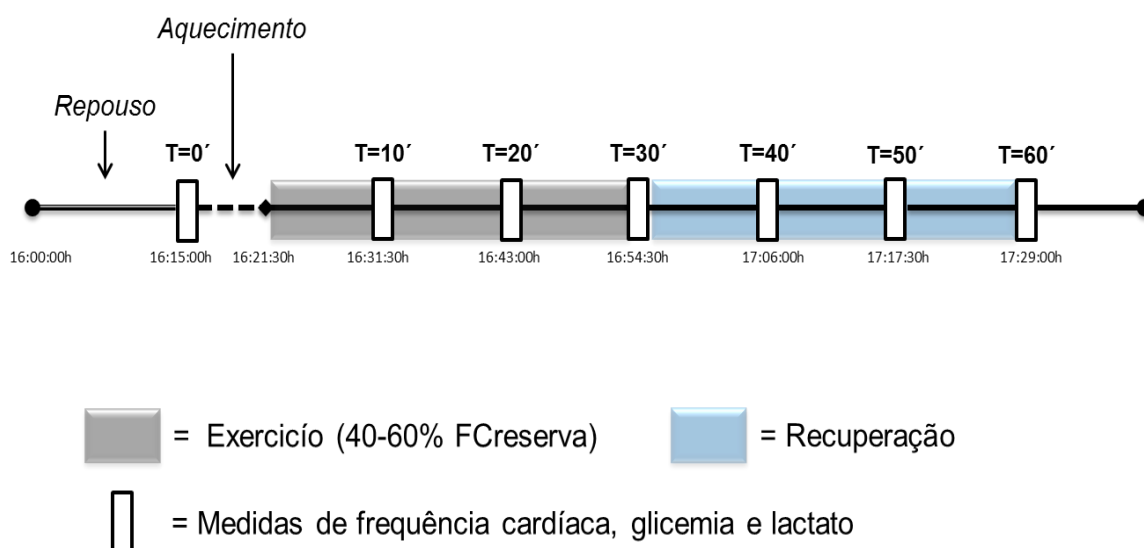


Figura 10: Desenho da sessão experimental.

Os voluntários foram instruídos a comparecer ao laboratório no período da tarde, devidamente trajados para realização de exercícios físicos. Assim que os voluntários chegavam ao laboratório eram realizadas 3 medidas de pressão arterial com 1 minuto de intervalo entre elas após 15 minutos de repouso na posição sentada. Em seguida, os voluntários realizaram um aquecimento de 5 minutos e uma sessão aguda de exercício aeróbio, em intensidade moderada encontrada

durante as adaptações, na zona alvo entre 40-60% da FCreserva (KARVONEN, 1957) pelo tempo de 30 minutos. Ao término desse período, os voluntários eram encaminhados para um ambiente calmo, onde ficaram na posição sentada por 30 minutos. A coleta de sangue para análise da glicemia e do lactato sanguíneo eram feitas durante um período de 1 minuto e 30 segundos, inclusos no tempo total e realizadas antes do início da sessão experimental (T=0'), nos momentos T=10' e 20' durante a sessão, imediatamente ao final da sessão (T=30'), e após a sessão nos momentos T=40', 50' e 60' em posição sentada. Somados o repouso, aquecimento e tempos de coleta, o voluntário permanecia no laboratório por um período de cerca de 1 hora e 30 minutos (FIGURA 10).

O período da tarde foi escolhido segundo a farmacocinética da droga Lantus (maioria dos voluntários), pois os voluntários diabéticos faziam uso da terapia entre 7 e 8 horas da manhã, evitando-se assim o pico da droga e possíveis riscos de hipoglicemia durante a sessão de exercício físico (FIGURA 11). Para evitar crises hipoglicêmicas, foram adotados valores de 70 mg/dL como nível de interrupção da sessão e suplementação com carboidrato.

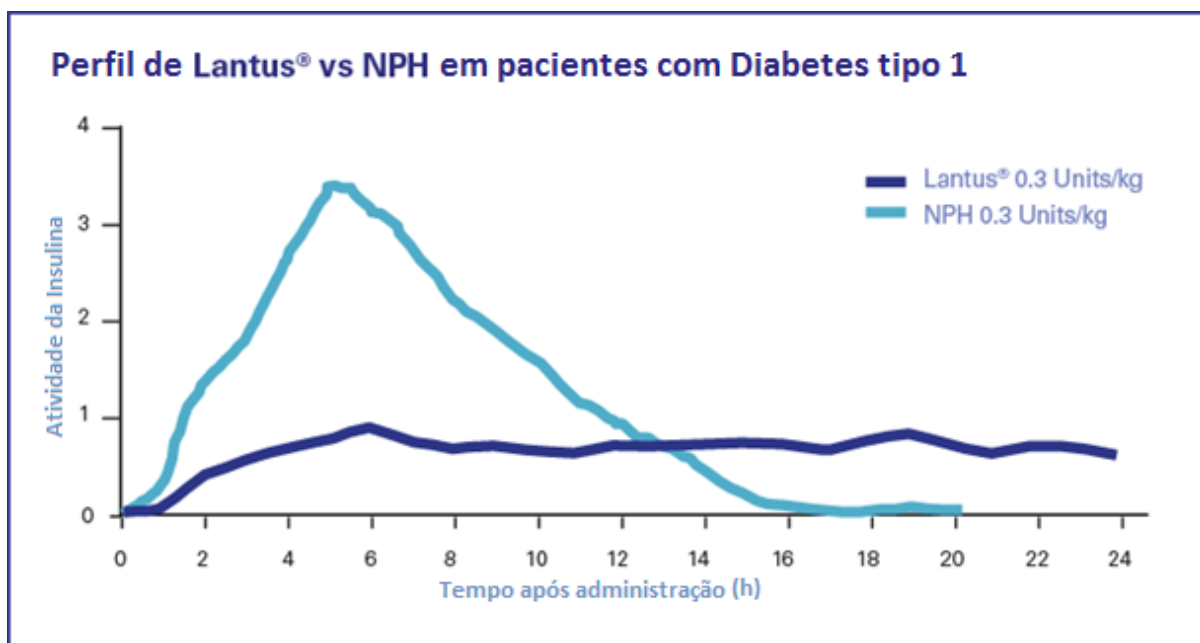


Figura 11: Farmacocinética da droga usada pelos voluntários diabéticos tipo 1.

4.13. Coleta de sangue

A coleta de sangue venoso foi realizada em laboratório de análises clínicas em jejum. Após assepsia local, 14 mL de sangue foram obtidos através da punção da

veia antecubital ou radial, utilizando-se de seringas e agulhas descartáveis. A amostra de sangue foi então depositada em dois tubos de ensaio, um deles contendo EDTA, para posterior análise de glicemia de jejum, creatinina e hemoglobina glicada (HbA_{1c}) no Laboratório de Análises Clínicas de Rio Claro e o outro sangue total para posterior extração do soro e análise de TBARS, atividade da enzima SOD, CML e NO_x⁻.

Ao 5º encontro, a coleta de sangue para análise da glicemia e do lactato sanguíneo foram feitas antes do início da sessão experimental (T=0'), nos momentos T=10', 20', 30' durante a sessão, e após a sessão nos momentos T=40', 50' e 60'. Para tal, foram utilizadas fita reativa de teste para glicemia e capilares heparinizados para coleta de 25µL sangue do lóbulo da orelha para análise de lactato.

4.14. Análise de nitrito e nitrato sanguíneo (NO_x⁻)

Amostras de soro foram utilizadas para a determinação da produção endógena de NO por meio da quantificação dos ânions nitrito (NO₂⁻) e nitrato (NO₃⁻), produtos finais da oxidação do NO. As amostras passaram por uma filtragem onde foram utilizados microfiltros (Microcon Centrifugal Filter Units, 10 kDa; Milipore, Bedford, MA, USA). Após esse procedimento foi feita a quantificação das concentrações de NO_x⁻ utilizando kit comercial (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) seguindo as instruções do fabricante. Foi adotado valor de absorbância de 540nm.

4.15. Análise da CML

Amostras de soro foram utilizadas para a determinação de N^ε-(carboximetil) lisina. Para tal, a quantificação das concentrações de proteína existente nas amostras foram previamente determinadas através do protocolo de BCA. Em seguida as concentrações de proteína foram ajustadas para 10µg/mL para que fosse desenvolvida a análise da concentração de CML através de kit comercial (Cell Biolabs Inc., San Diego, CA, USA), todas as instruções do fabricante foram seguidas. Foi adotado valor de absorbância de 450nm.

4.16. Análise da atividade da enzima SOD e MDA

Amostras de soro foram utilizadas para a determinação da atividade da enzima SOD. A quantificação da atividade dessa enzima foi feita através de kit comercial

(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA), todas as instruções do fabricante foram seguidas. Foi adotado valor de absorbância de 440nm.

Amostras de soro foram utilizadas para a determinação de MDA através da técnica de TBARS. A quantificação dessa substância foi feita através de kit comercial (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA), todas as instruções do fabricante foram seguidas. Foi adotado valor de absorbância de 532nm.

4.17. Análise estatística

Os resultados são apresentados em média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.). Antes das análises estatísticas foi aplicado um teste de normalidade para verificar se há distribuição normal dos resultados. Foi usado Test t de Student para análise de dados entre grupos e ANOVA *one-way* para análise dentro do mesmo grupo e o *Post-hoc* com a técnica de *Bonferroni* foi aplicado. Todas as análises foram realizadas utilizando o software de estatística Graphpad Prisma versão 5. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

5. RESULTADOS

A partir de divulgação por meio de mídia televisiva e escrita e de consulta ao banco de dados da Fundação Municipal de Saúde de Rio Claro realizada pelo Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física da UNESP, foram selecionados para a participação do estudo 42 pessoas das quais 19 deram sequência ao projeto. Desse total, 10 eram indivíduos não diabéticos e foram classificados como grupo controle (CON) e 9 possuíam diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 e foram classificados como grupos diabéticos (DM1) (FIGURA 11).

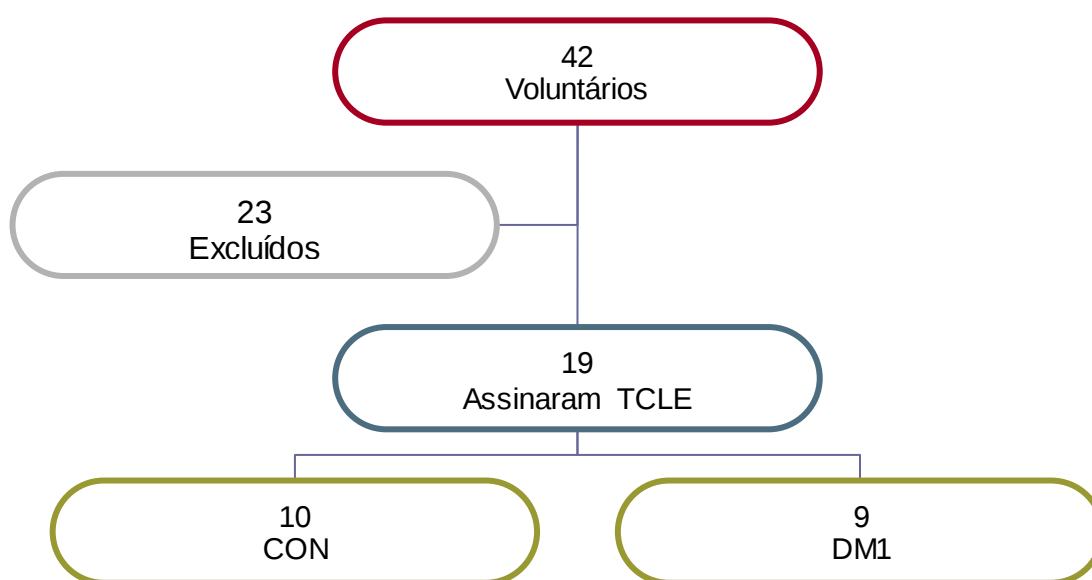


Figura 12: Seleção e caracterização dos grupos.

5.1. Características dos voluntários

Os voluntários selecionados para o estudo não apresentaram diferenças nos parâmetros antropométricos e cardiovasculares (TABELA 1). Quando calculado o índice de massa corporal desses indivíduos, os valores apresentados pelo grupo CON demonstrou valores que representam sobrepeso enquanto o grupo controle demonstrou valores dentro da faixa de peso normal, porém os valores não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 1: Parâmetros antropométricos e cardiovasculares dos voluntários do grupo não diabéticos (CON) e grupo diabéticos (DM1).

	CON	DM1	P
Voluntários (n)	10	9	
Idade (anos)	27±0,9	24±1,5	0,14
Peso (Kg)	82,3±4,8	76,4±4,6	0,39
Altura (m)	1,78±0,02	1,76±0,02	0,65
IMC (Kg/m²)	26±1,1	24±1,1	0,37
FC rep (bpm)	62±1,8	68±4,5	0,17
PAS (mmHg)	113±1,8	117±3,4	0,27
PAD (mmHg)	69±1,5	69±3,4	0,86
P.A.M. (mmHg)	84±1,5	85±2,9	0,59

Os dados representam as médias ± erro padrão da média.

Dentre os voluntários do grupo DM1 o tempo de doença foi em média 9,6 anos (FIGURA 13, PAINEL A.). Quando analisada a quantia de insulina basal diária do utilizada pelo grupo DM1 o valor encontrado foi de 0,53 U/Kg (FIGURA 13, PAINEL B.). Essa quantia era utilizada por esses indivíduos pela manhã entre 7 e 8 horas. Entretanto, a insulina de ação rápida que esses indivíduos utilizavam sofria variação dependendo da contagem de carboidratos por eles feita antes das refeições.

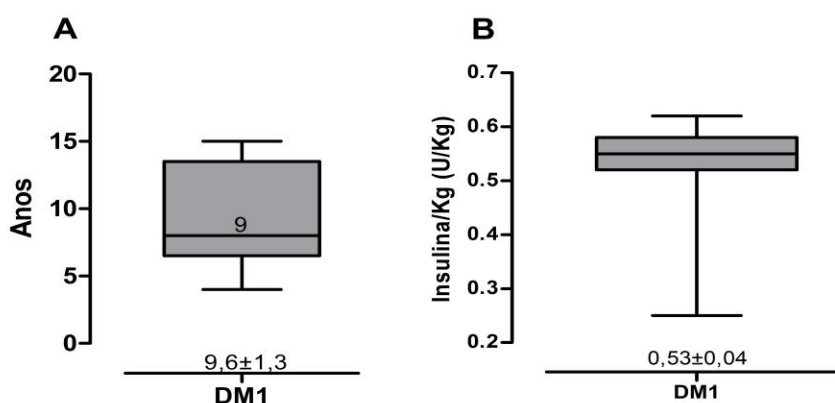


Figura 13: Tempo de doença em anos (painel A) e os valores de quantidade de insulina/Kg (U/Kg, painel B) dos voluntários do grupo diabéticos.

Dentre os voluntários diabéticos, a figura 14 ilustra o número de usuários e seus respectivos tipos de insulina de ação lenta e rápida. Nota-se dentre as insulinas

de ação lenta, que apenas um indivíduo faz uso da insulina NPH (FIGURA 14 PAINEL A), o restante dos voluntários eram tratados pela Fundação de Saúde de Rio Claro que disponibiliza a insulina do tipo Lantus.

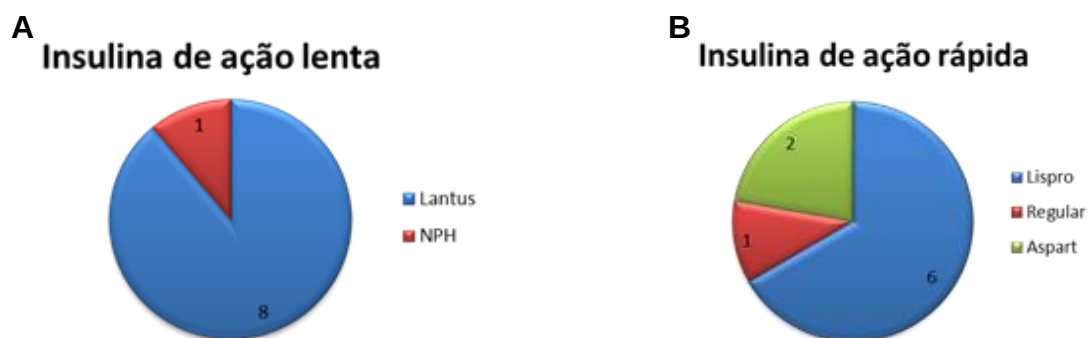


Figura 14: Tipos de insulina de ação lenta e o número de usuários (painel A) e tipos de insulina de ação rápida e o número de usuários (painel B).

5.2. Parâmetros bioquímicos dos voluntários

A Figura 15 ilustra os valores de glicemia de jejum dos grupos estudados. Nota-se que os valores do grupo DM1 são significativamente maiores (aproximadamente 100%) do que os do grupo CON, apesar destes voluntários estarem sob insulino terapia.

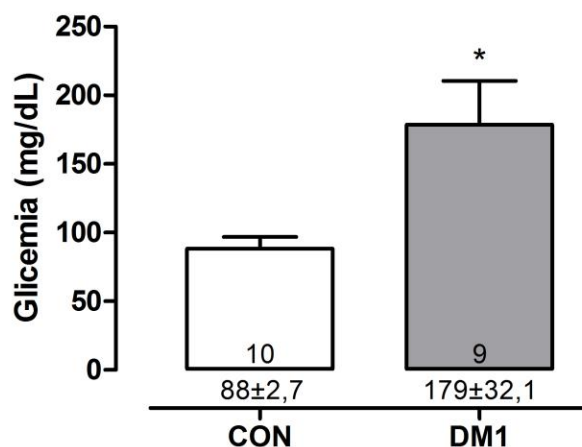


Figura 15: Valores de glicemia de jejum (mg/dL) dos grupos CON e DM1. *p<0,05 vs. CON.

A figura 16 ilustra os valores de HbA_{1c}, um parâmetro para se analisar o controle glicêmico dos voluntários através do processo de glicação. Podemos observar que esses valores também se encontram alterados no grupo DM1 em comparação aos voluntários não diabéticos, aproximadamente 75%.

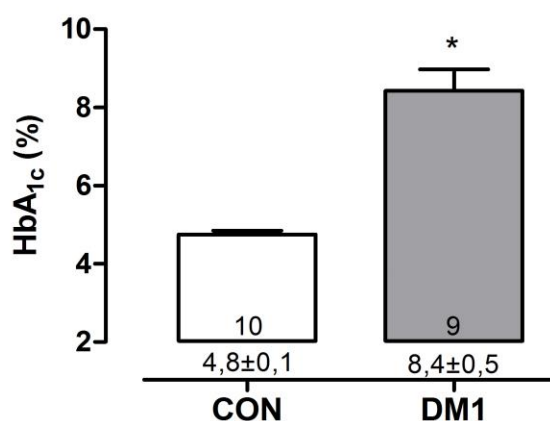


Figura 16: Valores de hemoglobina glicada (%) dos grupos CON e DM1. *p<0,05 vs CON.

A análise da creatinina foi utilizada para verificar a função renal dos voluntários. Nenhum dos voluntários apresentou valores anormais desse parâmetro, apesar de apresentarem diferença entre os grupos (FIGURA 17). Os voluntários diabéticos tipo 1 apresentaram valores cerca de 19% menores.

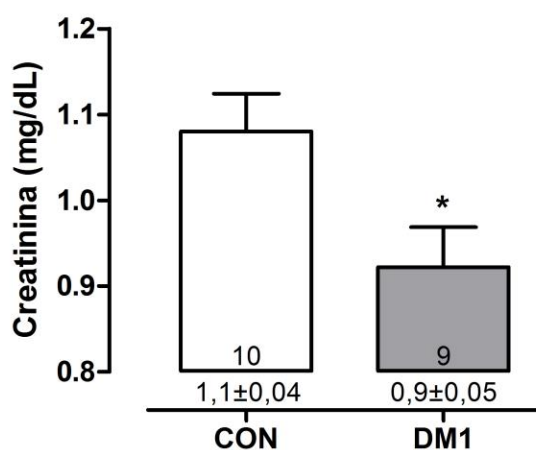


Figura 17: Valores de creatinina sérica (mg/dL) dos grupos controle CON e DM1. *p<0,05 vs. CON.

Não houve diferença significativa nas concentrações de CML entre os grupos (FIGURA 18).

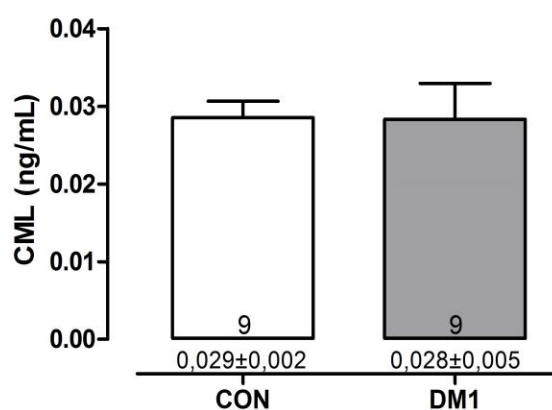


Figura 18: Valores de carboximetil lisina (ng/mL) dos grupos CON e DM1.

Avaliamos alguns marcadores cardio-inflamatórios nesses voluntários. A Figura 19 ilustra os valores de NO_x^- , que reflete indiretamente a produção de óxido nítrico, em indivíduos diabéticos e não diabéticos. Pode-se notar que os voluntários diabéticos apresentam valores significativamente menores das concentrações plasmáticas de NO_x^- quando comparados aos voluntários não diabéticos, aproximadamente 63%.

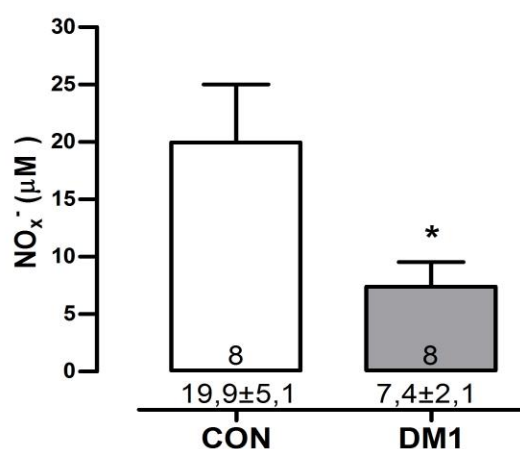


Figura 19: Valores de nitrito/nitrato (NO_x^-) dos grupos CON e DM1. * $p < 0,05$ vs. CON.

Com relação ao estado redox dos voluntários podemos observar que as concentrações plasmáticas de MDA foram significativamente maiores entre os indivíduos do grupo DM1 quando comparado aos não diabéticos, aproximadamente 153%, (FIGURA 20). Por outro lado, não detectamos qualquer alteração da atividade da enzima superóxido dismutase entre os grupos estudados (FIGURA 21).

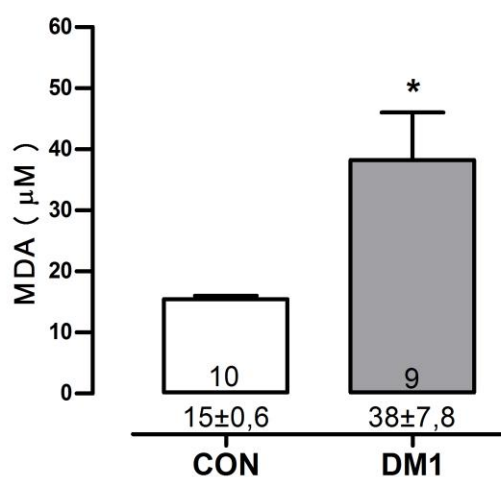


Figura 20: Valores de malondialdeído (MDA) dos grupos CON e DM1.
*p<0,05 vs. CON.

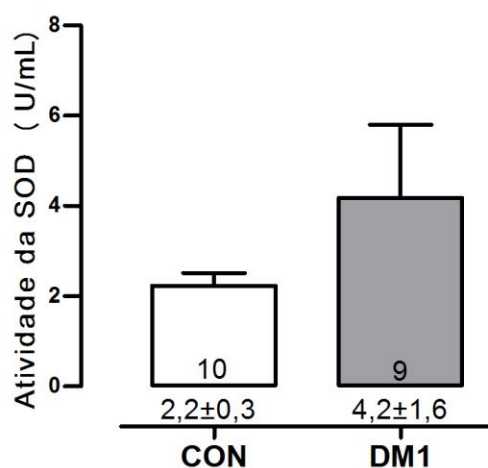


Figura 21: Valores da atividade da enzima Superóxido Dismutase (U/mL) dos grupos CON e DM1.

5.3. Capacidade Cardiorrespiratória

O teste de caminhada em esteira de 1 milha para análise da capacidade cardiorrespiratória não demonstrou diferença significativa entre os grupos (FIGURA 22).

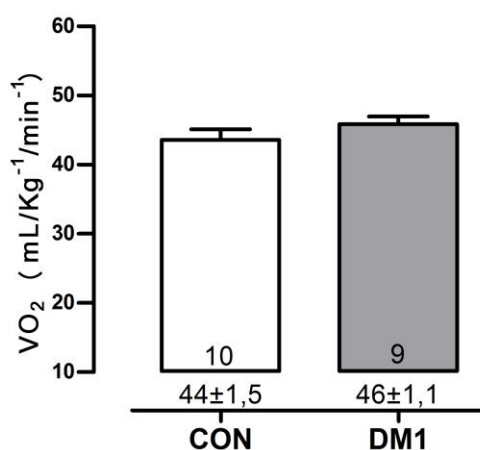


Figura 22: Valores de consumo pico de oxigênio (mL.Kg⁻¹.min⁻¹) dos grupos CON e DM1.

5.4. Sessão experimental

Para a realização da sessão experimental foram avaliados valores de FC repouso para posterior calculo da zona alvo de exercício estipulada entre 40% (FIGURA 23, PAINEL A) e 60% (FIGURA 23, PAINEL B) da FCreserva. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nas diferentes intensidades empregadas.

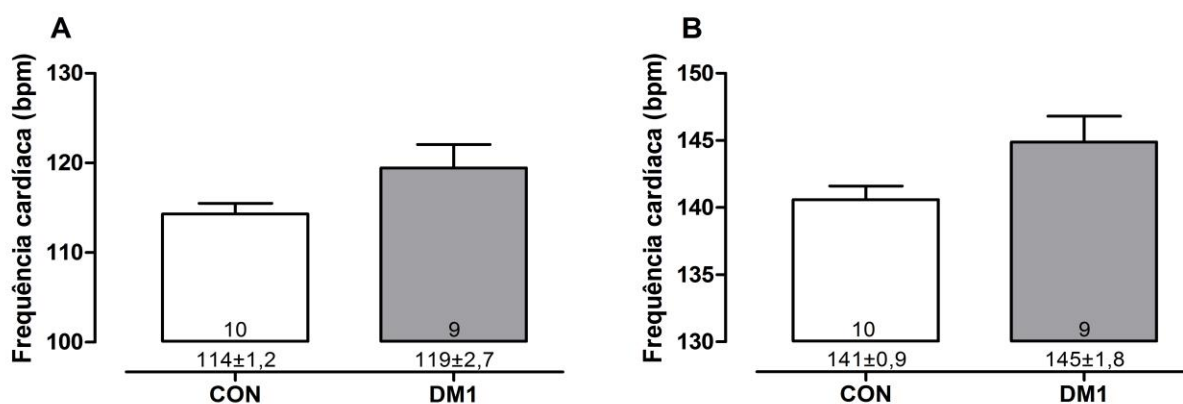


Figura 23: Valores de frequência cardíaca em voluntários diabéticos tipo 1 (DM1) e não diabéticos (CON) nas intensidades de 40% (painel A) FCreserva e 60% (painel B).

Dentre os parâmetros analisados durante a sessão, avaliamos a percepção subjetiva do esforço. Não foram encontradas diferenças entre os grupos (FIGURA 24).

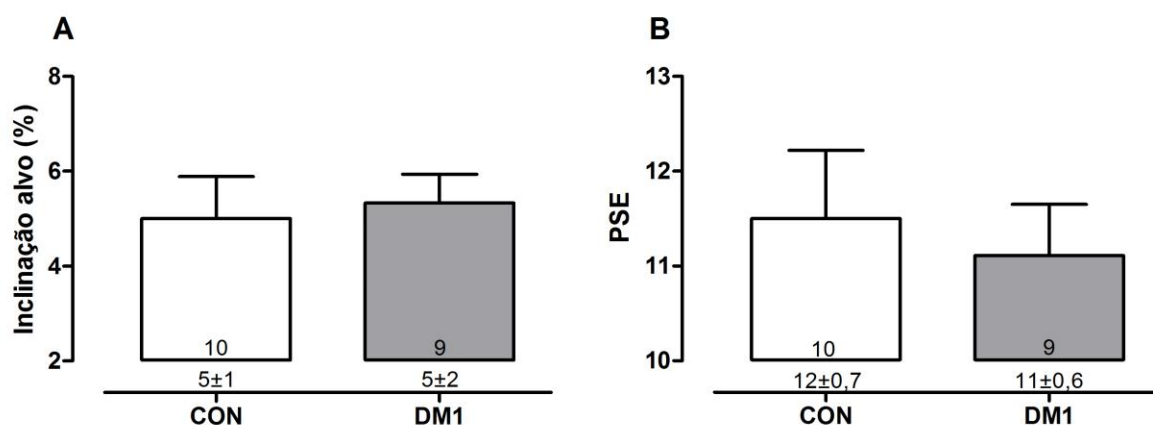


Figura 24: Valores de inclinação alvo (%) (Painel A); e de percepção subjetiva de esforço (escala de BORG) (Painel B) dos voluntários dos grupos CON e DM1.

Previamente a sessão, foram analisados os valores de β -cetona para avaliar a concentração de corpos cetônicos na corrente sanguínea dos voluntários. Entretanto, nenhuma diferença foi encontrada, bem como ambos os valores se mostravam dentro dos valores normais (FIGURA 25).

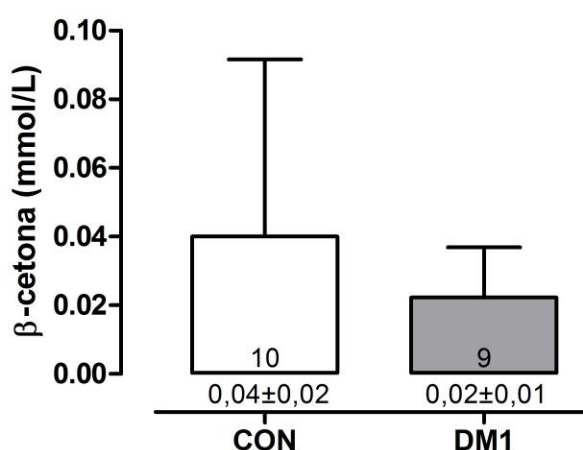


Figura 25: Valores corpos cetônicos dos voluntários dos grupos CON e DM1.

Os valores de frequência cardíaca no repouso não foram diferentes entre os grupos ($T=0^{\circ}$). No entanto, os voluntários diabéticos apresentaram maior elevação da frequência cardíaca em resposta ao exercício físico aeróbio quando comparados aos não diabéticos. Essa alteração persistiu até o primeiro período de recuperação (TABELA 2 E FIGURA 26).

Tabela 2: Frequência cardíaca de repouso, durante o exercício e período de recuperação dos voluntários dos grupos CON e DM1 durante a sessão experimental.

	Repouso		Exercício			Recuperação	
	$T=0'$	$T=10'$	$T=20'$	$T=30'$	$T=40'$	$T=50'$	$T=60'$
CON	80±4	125±2†	127±2†	130±2†	81±3§	76±4§	74±3§
DM1	83±3	133±2†*	135±2†*	137±2†*	93±5§*	87±4§	84±4§

Os dados representam as médias ± erro padrão da média. † $p<0,05$ vs. respectivo $T=0'$; § $p<0,05$ vs. respectivo $T=30'$; * $p<0.05$ vs. CON.

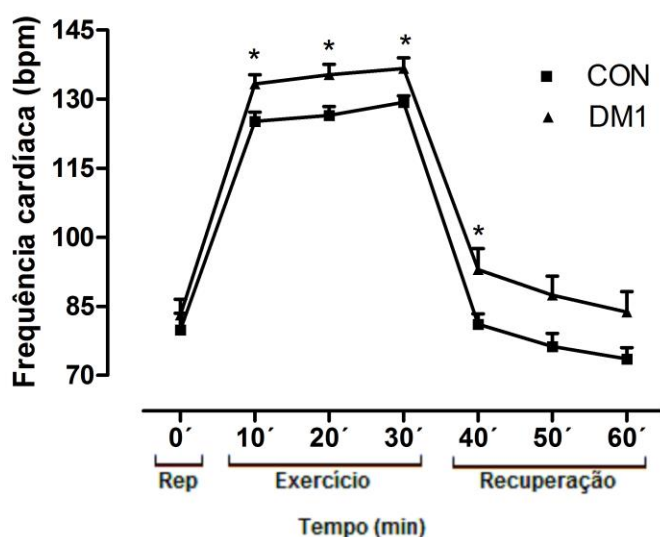


Figura 26: Frequência cardíaca em repouso, durante o exercício e período de recuperação dos voluntários dos grupos controle (CON) e diabéticos (DM1) durante a sessão experimental. * $p<0,05$ vs. CON.

Os dados de glicemia foram analisados de forma absoluta e relativa. O grupo DM tipo 1 apresentou valores de glicemia elevados em relação ao grupo controle quando comparamos os valores absolutos (TABELA 3). Na análise da variabilidade da glicemia durante o exercício, observamos que os voluntários diabéticos apresentam redução significativa da glicemia quando comparado com o grupo controle, a partir do momento $T=20'$ que persistiu no período de recuperação (TABELA 3 E FIGURA 27).

Tabela 3: Glicemia e variação glicêmica dos voluntários dos grupos CON e DM1 durante a sessão experimental.

		Repouso		Exercício				Recuperação	
		$T=0'$	$T=10'$	$T=20'$	$T=30'$	$T=40'$	$T=50'$	$T=60'$	
Glicemia	CON	94±3	81±2	80±2	80±2	88±3	91±3	90±3	
	DM1	198±18*	179±19*	162±20*	148±20*	156±20*	162±20*	165±20*	
Δ Glicêmico	CON	0	-13±3	-14±5	-14±4	-6±2	-3±3	-4±3	
	DM1	0	-19±6†	-35±9*†	-50±11*†	-44±9*†	-39±9*†	-37±10*†	

Os dados representam as médias $\pm$ erro padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CON; † $p < 0,05$ vs. respectivo $T=0'$.

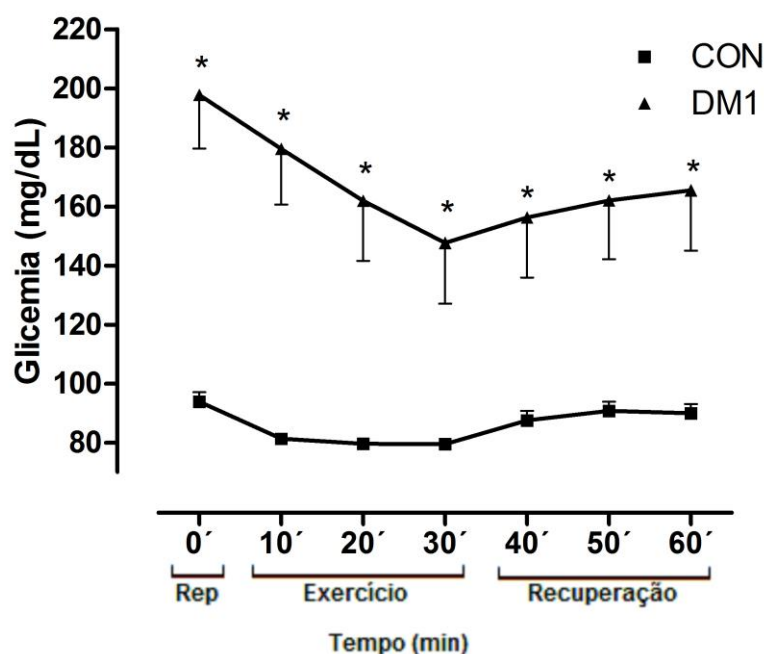


Figura 27: Valores de glicemia durante a sessão experimental dos voluntários dos grupos CON e DM1. * $p < 0,05$ vs. CON.

A Figura 28 demonstra a resposta individual dos voluntários dos grupos CON e DM1 durante o repouso, exercício e recuperação. Quando comparados os grupos, nota-se uma queda de maior amplitude entre os voluntários do grupo DM1.

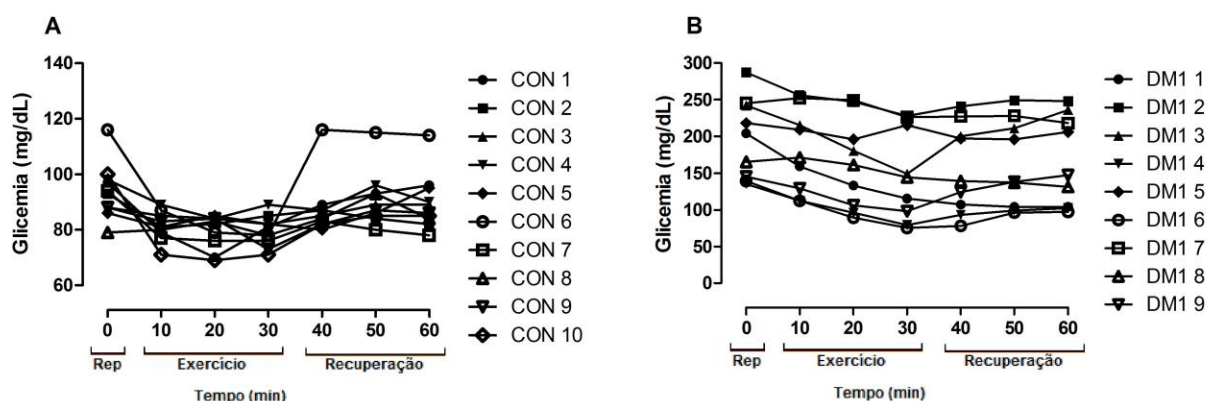


Figura 28: Glicemia de repouso, durante o exercício e no período de recuperação dos voluntários do grupo CON (painel A) e DM1 (painel B).

A figura 29 demonstra a variação glicêmica durante e após a sessão de exercício físico aeróbico quando comparada aos valores iniciais. Observa-se que os voluntários diabéticos apresentam redução do Δ glicêmico em resposta ao exercício somente após 10 minutos de execução, que persiste até o período de recuperação analisado. Os valores foram diferentes do grupo controle a partir dos 20 minutos de exercício. Nenhuma alteração da variação glicêmica foi observada no grupo controle.

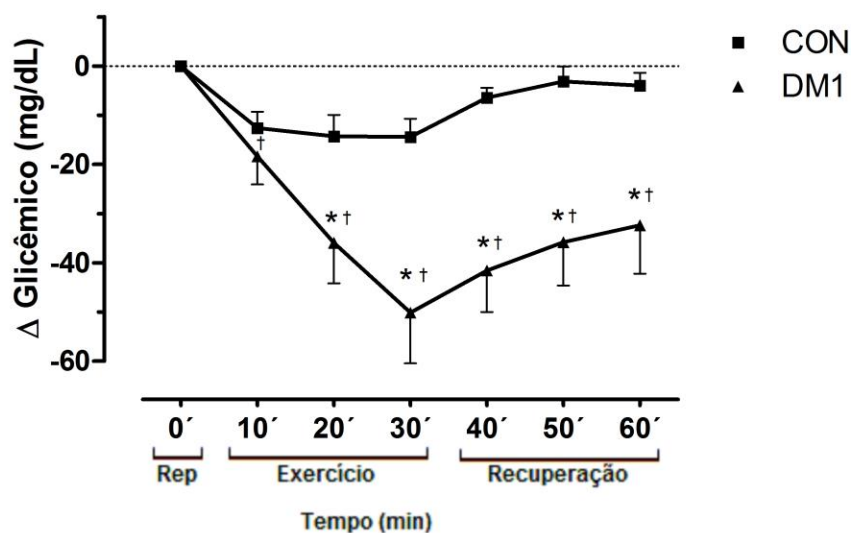


Figura 29: Variação glicêmica a partir do repouso durante a sessão experimental dos voluntários dos grupos CON e DM1. * $p < 0,05$ vs. CON. † $p < 0,05$ vs. respectivo $T = 0'$.

A tabela 4 demonstra os valores de lactato sanguíneo e da variação do lactato dos voluntários durante a sessão experimental. Nota-se que o valor absoluto basal

está elevado ($T=0'$) no grupo DM1 em relação ao grupo CON. Entretanto, esses valores não apresentam diferenças quando em exercício ($T=10'$, $T=20'$ e $T=30'$) e retornam a valores elevados durante a recuperação.

Tabela 4: Níveis de lactato sanguíneo dos voluntários do grupo CON e DM1 no repouso, durante e após a sessão experimental de exercício físico aeróbio.

		Repouso	Exercício				Recuperação	
		$T=0'$	$T=10'$	$T=20'$	$T=30'$	$T=40'$	$T=50'$	$T=60'$
[Lac] (mmol/L)	CON	$0,67 \pm 0,1$	$1,38 \pm 0,2$	$1,29 \pm 0,2$	$1,12 \pm 0,2$	$0,82 \pm 0,1$	$0,78 \pm 0,1$	$0,72 \pm 0,1$
	DM1	$1,15 \pm 0,2^*$	$1,71 \pm 0,1^\dagger$	$1,61 \pm 0,2$	$1,51 \pm 0,2$	$1,17 \pm 0,1^*$	$1,08 \pm 0,1^*$	$1,05 \pm 0,1^*$
Δ [Lac] (mmol/L)	CON	0	$0,71 \pm 0,2^\dagger$	$0,62 \pm 0,2^\dagger$	$0,45 \pm 0,2$	$0,14 \pm 0,1$	$0,11 \pm 0,1$	$0,05 \pm 0,1$
	DM1	0	$0,56 \pm 0,1$	$0,46 \pm 0,2$	$0,36 \pm 0,1$	$0,02 \pm 0,1$	$-0,07 \pm 0,1$	$-0,10 \pm 0,1$

Os dados representam as médias $\pm$ erro padrão da média. $^\dagger p < 0,05$ vs. respectivo $T=0'$; $^* p < 0,05$ vs. CON.

A Figura 30 demonstra o comportamento do lactato sanguíneo em condições basais, durante e após a sessão experimental aguda de exercício físico aeróbio. Nota-se que ocorre uma elevação durante o exercício físico com retorno aos níveis próximos aos iniciais. O comportamento do lactato sanguíneo, em termos de magnitude de resposta, foi similar entre os grupos.

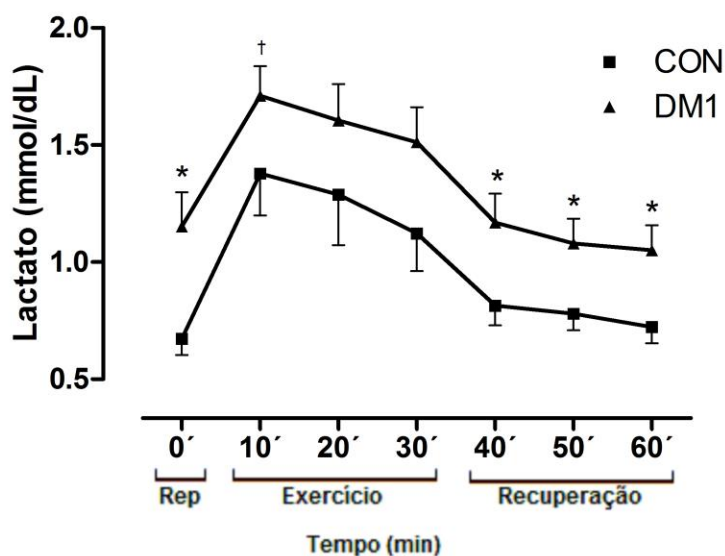


Figura 30: Níveis de lactato sanguíneo durante a sessão experimental dos grupos CON e DM1. $^* p < 0,05$ vs CON; $^\dagger p < 0,05$ vs. respectivo $T=0'$.

Em relação à variação dos níveis de lactato sanguíneo, os resultados mostram similaridade entre os grupos. (FIGURA 31).

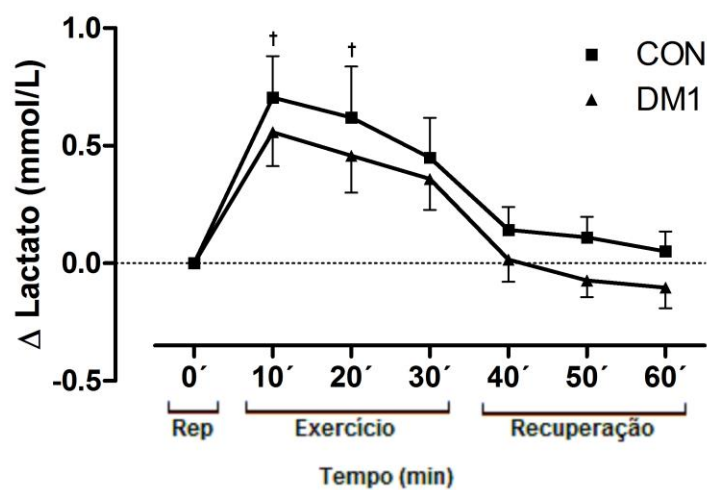


Figura 31: Delta de variabilidade do lactato sanguíneo a partir do repouso durante a sessão experimental dos grupos CON e DM1. † $p < 0,05$ vs. respectivo $T=0'$.

6. SUMÁRIO DOS RESULTADOS

Variáveis	CON	DM1
• <i>Antropométricas</i>		
Idade	--	ns
Peso	--	ns
IMC	--	ns
• <i>Cardiovasculares</i>		
FC repouso	--	ns
PAS	--	ns
PAD	--	ns
PAM	--	ns
• <i>Cardiorespiratória</i>		
VO _{2pico}	--	ns
• <i>Bioquímicos</i>		
Glicemia jejum	--	↑
HbA _{1c}	--	↑
Creatinina	--	↓
MDA	--	↑
SOD	--	ns
NO _x ⁻	--	↓
CML	--	ns
• <i>Sessão Experimental</i>		
▪ <i>Repouso</i>		
FC	--	ns
Glicemia	--	↑
[Lac]	--	↑
▪ <i>Exercício</i>		
FC	↑	↑↑↑
Glicemia	--	↓
[Lac]	↑	↑
▪ <i>Recuperação</i>		
FC	--	↑
Glicemia	--	↓
[Lac]	--	↑

7. DISCUSSÃO

Nosso trabalho mostra que pacientes diabéticos tipo 1 apresentam baixo controle glicêmico mesmo sob medicação de longa duração, lantus. O exercício físico aeróbio na intensidade de 40 a 60% da FC reserva promove redução significativa da glicemia desses pacientes, mostrando a importância dessa abordagem numa melhor terapêutica para a qualidade de vida e maior longevidade do diabético tipo 1.

Paradoxalmente, a maioria dos trabalhos científicos na área de diabetes e exercício físico em modelos animais é feito no diabetes tipo 1, enquanto que os trabalhos envolvendo seres humanos é o diabetes tipo 2, o mais estudado. Poucos dados existem sobre exercício físico e diabetes tipo 1 em seres humanos. Assim, nosso trabalho busca avaliar a melhor intensidade de exercício físico aeróbio, que poderia auxiliar no controle glicêmico desses pacientes bem como evitar riscos hipoglicêmicos.

Ao analisarmos os pacientes diabéticos tipo 1 em sua maioria tratados com insulina glargina (lantus, 1 injeção diária), foi observado que os voluntários apresentam tanto a glicemia quanto a hemoglobina glicada elevada, mostrando claramente que a insulina glargina não está atuando de maneira efetiva no controle glicêmico desses voluntários. Interessante, a insulina glargina foi introduzida no mercado recentemente (2000) e alguns estudos mostram sua eficácia no controle da glicemia em comparação com a insulina NPH (HOME, 1999; BOLLI et al., 1999). Por outro lado, estudo recente avaliando cerca de 45 homens com diabetes tipo 1 com tempo de doença ao redor de 16 anos, verificaram que o composto LY2605541 foi mais efetivo em reduzir a glicemia do que a insulina glargina (ROSENSTOCK et al., 2013). No entanto, esses testes clínicos ainda encontram-se em fase 2, e no momento a melhor alternativa para os pacientes diabéticos tipo 1 (DM1) é a insulina glargina, o que mostra a importância de abordagens não farmacológicas para um melhor controle glicêmico dessa população e assim, prevenir as complicações derivadas dessa patologia. Além disso, o composto LY2605541 provoca elevação de triglicérides e LDL colesterol e redução de HDL colesterol, mostrando que apesar de sua maior eficácia na glicemia, os eventos adversos não são desprezíveis (ROSENSTOCK et al., 2013).

De fato, entre as principais complicações do DM1, estão a aterosclerose, as retinopatias, as nefropatias e as angiopatias (BOUDINA; ABEL, 2007; AVOGARO et al., 2008; GIACCO; BROWNLEE, 2010).

Além disso, estudos epidemiológicos apontam que o paciente diabético possui cerca de 2 a 4 vezes maior prevalência de doenças cardiovasculares (KIRPICHNIKOV; SOWERS, 2001). Nossos achados mostram que os pacientes diabéticos, com cerca de 10 anos de patologia, já apresentam significativa redução na concentração plasmática de nitrito/nitrato, que reflete indiretamente a produção de óxido nítrico sugerindo disfunção endotelial nessa população. Trabalhos prévios mostram que a disfunção endotelial no diabetes precede o processo de aterosclerose (AVOGARO et al., 2008; AVOGARO et al., 2011). Além disso, outro trabalho mostra que pacientes diabéticos possuem menor produção de células progenitoras endoteliais (FADINI et al., 2007). Esses dados confirmam que o paciente diabético apresenta significativa disfunção endotelial tanto nas células existentes quanto nas células progenitoras que poderiam promover angiogênese.

Está bem estabelecido que a hiperglicemia presente no diabetes mellitus promove estresse oxidativo, com produção maciça de espécies reativas de oxigênio levando às complicações cardiovasculares (WAULTIER; SCHMIDT, 2004; GOLDIN et al., 2008). Para nossa surpresa, os voluntários diabéticos e sob insulino-terapia apresentaram aumento de 154% nos níveis plasmáticos de MDA em comparação aos voluntários não diabéticos. Esses dados mostram claramente que os voluntários diabéticos possuem baixo controle glicêmico. Em nosso trabalho, ao analisarmos os níveis de MDA, que reflete a peroxidação lipídica, encontramos elevados níveis no grupo DM1, demonstrando a presença de estresse oxidativo nessa população, o que foi positivamente correlacionado com os altos níveis de hemoglobina glicada ($r=0,73$ e $p<0.05$) como também com glicemia de jejum ($r=0.89$ e $p<0.001$). De fato, trabalhos prévios têm mostrado níveis elevados de MDA em pacientes com glicemia elevada, mesmo quando os níveis de hemoglobina glicada se encontram dentro da faixa de normalidade, mostrando que os pacientes diabéticos tipo 1 precisam de melhores terapêuticas para prevenir futuras complicações vasculares (FIROOZRAI et al., 2007; LORIO et al., 2007; FAYH et al., 2013). Por outro lado, nenhuma alteração foi verificada na atividade da enzima superóxido dismutase em pacientes diabéticos. Poucos trabalhos avaliaram a atividade da SOD em pacientes diabéticos. Trabalho prévio avaliou 120 pacientes diabéticos tipo 1, homens e mulheres, média

de idade 40 anos, com 18 anos de patologia e verificaram redução da atividade da SOD nessa população (FLEKAC et al., 2008). Outro trabalho avaliando crianças e adolescentes diabéticos verificaram significativa alteração no status redox nessa população (SUYS et al., 2007).

A análise das concentrações de AGEs no organismo vem sendo muito utilizada e sabe-se de sua importância no desenvolvimento de angiopatias diabéticas (GOLDIN et al., 2006; GIACCO; BROWNLEE, 2010), bem como vem sendo correlacionado com a incidência de doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade de indivíduos diabéticos tipo 1 (NIN et al., 2011). Essas concentrações se encontram elevadas mesmo em indivíduos não diabéticos que apresentam doença arterial coronariana (KANAUCHI; TSUJIMOTO; HASHIMOTO, 2001), demonstrando sua relação com as DCV. Entretanto, em nosso estudo, não foram encontradas diferenças nas concentrações de CML o que poderia ser explicado pela boa função renal apresentada pelos voluntários, visto que diversos trabalhos correlacionam os elevados níveis de CML a esse fator (MAKITA et al. 1991; BERG et al., 1998; GALLER et al., 2003; SHARP; RAINBOW; MUKHERJEE, 2003; MARISKA et al., 2004) em nosso estudo somente o grupo CON apresentou correlação negativa entre a creatinina sérica e a CML ($r=-0,71$ e $p<0,02$). Porém, em estudos com crianças e adolescentes, com baixo tempo de doença e boa função renal, elevados níveis de AGEs foram encontrados no grupo DM1 (BERG et al., 1997; GALLER et al., 2003). Não foram encontradas correlações significativas entre a CML e o controle glicêmico medido pela HbA_{1c}, corroborando com Berg et al. (1997), Galler et al. (2003), Sharp, Rainbow & Mukherjee (2003). Outras correlações feitas envolvendo idade, tempo de doença, IMC, e dose de insulina foram feitas sem que fossem encontradas significâncias, entretanto, alguns autores encontraram com a idade dos voluntários (SHARP; RAINBOW; MUKHERJEE, 2003) e IMC (GALLER et al., 2003).

Está bem estabelecido que o exercício físico promove efeitos benéficos tanto no sistema cardiovascular quanto endócrino-metabólico (ZANESCO; ANTUNES, 2007; ZANESCO; ZAROS, 2009). Os efeitos benéficos do exercício físico tem sido associados à maior biodisponibilidade do óxido nítrico, aumento na atividade de enzimas anti-oxidantes como também redução nos níveis de produtos finais da glicação avançada (DELBIN et al., 2012). Em nosso trabalho verificamos que uma única sessão de exercício físico aeróbio promove significativa redução da glicemia

que persiste no período de recuperação, mostrando que a associação exercício físico na intensidade entre 40 a 60% e insulina promovem efeitos benéficos no controle glicêmico. De fato, trabalhos prévios mostram que o exercício físico de moderada intensidade promove efeitos benéficos na glicemia de pacientes diabéticos (homens e mulheres jovens) quando comparado ao exercício executado em maior intensidade (GUELFY et al., 2005). Por outro lado, devido às dificuldades de manutenção na homeostasia da glicose, alguns trabalhos mostram redução na glicemia durante a execução do exercício físico, mas elevação da glicose plasmática no período de recuperação (ARUTCHELVAM et al., 2009). No entanto, não fica claro a intensidade do exercício físico e nem os critérios de inclusão dos voluntários, além de não possuírem grupo controle. Assim, trabalhos bem controlados são necessários para que se obtenha dados relacionados aos efeitos do exercício físico em diabetes tipo 1.

Diversos trabalhos mostram que em modelo experimental de DM1, ocorreu significativa alteração da atividade autonômica (DE ANGELIS et al., 2009; RODRIGUES et al., 2013). Apesar da FC de repouso não demonstrar diferença significativa, durante o exercício na mesma intensidade relativa (40-60% FC reserva), o grupo DM1 apresentou elevação da FC durante o exercício, o que se prolongou durante o primeiro estágio da recuperação, mostrando que, similar aos resultados obtidos em modelo experimental de DM1, os voluntários de nosso estudo apresentam alterações significativas do balanço autonômico em resposta ao exercício físico. Poucos trabalhos avaliaram o balanço autonômico em pacientes diabéticos tipo 1. Trabalhos recentes mostram que pacientes diabéticos adultos ou adolescentes apresentam disfunção autonômica em condições basais (LUCINI et al., 2009; TURKER et al., 2013). Por outro lado, nenhum trabalho avaliou a atividade autonômica ou da variabilidade da frequência cardíaca durante o exercício.

Com relação a capacidade aeróbia e produção de lactato sanguíneo, nosso estudo mostra que a capacidade aeróbia dos voluntários diabéticos foi similar ao do grupo não-diabético mostrando que apesar das alterações metabólicas, os pacientes podem apresentar boa tolerância ao exercício físico. Isso pode ser confirmado pela avaliação de lactato sanguíneo, onde os voluntários diabéticos apresentaram elevação em sua produção em resposta ao exercício físico de magnitude similar aos indivíduos não-diabéticos, apesar do grupo diabético apresentar maiores valores em condições basais. De fato, trabalhos avaliando adultos jovens diabéticos mostram

resultados similares aos nossos, onde tanto a capacidade aeróbia quanto a produção de lactato foram similares entre diabéticos e não diabéticos (NUGENT et al., 1997; BRUGNARA et al., 2012).

8. CONCLUSÃO

Em nosso estudo, concluímos que os voluntários do grupo DM1 não apresentam bom controle glicêmico apesar de estarem sob insulino terapia de longa ação. Esse baixo controle glicêmico acarreta baixas concentrações de nitrito/nitrato e elevados níveis de MDA, indicando estresse oxidativo e desbalanço do estado redox. Por outro lado, o exercício físico de moderada intensidade mostra-se eficaz em melhorar os níveis glicêmicos nessa população. Podendo contribuir para melhorar o controle glicêmico nessa população.

O comportamento do lactato foi similar entre os grupos apesar de demonstrar algumas alterações. Futuros estudos devem ser feitos para melhor elucidar esse parâmetro.

REFERÊNCIAS

AIRES M. de M.; **Fisiologia**; Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 3ª ed.; 2008.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE; Position Statement: Diabetes Mellitus and Exercise. **Medicine Science of Sports Medicine**, v. 29 (12), p. i-iv, 1997.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v.35, Supplement 1, p. S11-S13, 2012.

ARUTCHEVAM V. et al.; Plasma glucose and hypoglycaemia following exercise in people with Type 1 diabetes: a comparison of three basal insulins. **Diabetic Medicine**. v.26, p. 1027-32, 2009.

AVOGARO A., DE KREUTZENBERG S. V., FADINI G. P.; Endothelial dysfunction: Causes and consequences in patients with diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**. v. 825, p. s94-s101, 2008.

AVOGARO A. et al.; Endothelial dysfunction in diabetes. **Diabetes Care**. v. 34, p. s285-s290, 2011.

BALDA C. A.; Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 45 (2), p. 175-80, 1999.

BARBOSA J. H. P.; OLIVEIRA S.L.; SEARA L. T.; O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do Diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**. v. 52 (6), p. 940-950, 2008.

BASTA G., SCHIMIDT A. M., DE CATARINA R.; Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. **Cardiovascular Research**. v. 63, p. 582-592, 2004.

BERG T. J. et al.; The advanced glycation end product N^e-(carboxymethyl) lysine is increased in serum from children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 21, p. 1997-2002, 1998.

BIERHAUS A., et al.; AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. **Cardiovascular Research**. 37 (3), 586-600, 1998.

BOLLI G. B. et al.; Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. **Diabetologia**. v. 42, p. 1151-1167, 1999.

BORG G. A. V.; Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine Science in Sports and Exercise**. v. 14 (5), p. 377-81, 1982.

BORG G.; Escala de Borg para a dor e esforço percebido. São Paulo. **Manole**, 2000.

BOUDINA S.; ABEL E. D.; Diabetic Cardiomyopathy Revisited. **Circulation**, v.115, p. 3213-23, 2007.

BOYD C. S., CADENAS E.; Nitric Oxide and cell signaling pathways in mitochondrial-dependent apoptosis. **Biochemical Chemistry**. v. 383 (3/4), p. 411-423, 2005.

BOWER J.K. et al.; Glycated hemoglobin and risk of hypertension in atherosclerosis risk in communities study. **Diabetes care**. v. 35; p.1031–1037; 2012.

BRUGNARA L. et al.; Metabolomics approach for analyzing the effects of exercise in subjects with type 1 diabetes mellitus. **Plos One**. v. 7 (7), p. 1-8, 2012.

CARRERAS M. C. et al.; Nitric oxide, complexo I, and the modulation of mitochondrial reactive species in biology and disease. **Molecular Aspects of Medicine**. v. 25 (1/2), p. 125-139, 2004.

CAVALHEIRA J.B.C.; ZECCHIN H.G.; SAAD M.J.A. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**. v. 46 (4), p. 419-425, 2002.

CERQUEIRA N. F., YOSHIDA W. B.; Óxido nítrico: revisão. **Acta Cirurgica Brasileira**. 17 (6), p. 417-423, 2002.

COSTA A.A.; ALMEIDA J.S. DE N.; **Manual de diabetes**. São Paulo, Sarvier, 3.ed., 1998.

CORI D.F.; The glucose-lactic acid cycle gluconeogenesis. **Current Topics in Cell Regulation**. v. 18, p. 377-87, 1981.

CHRISTIE M.R. et al.; Validity of screening for individuals at risk for type 1 diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. **Diabetes Care**. v. 20 (6), 1997.

CHOKKALINGAM K. et al.; Exercise under hyperinsulinemic conditions increases whole-body disposal without affecting muscle glycogen utilisation in type 1 diabetes. **Diabetologia**. v. 50, p. 414-421, 2007.

CRYER P. E.; DAVIS N. D.; SHAMOON H.; Hypoglycemia in Diabetes. **Diabetes Care**. v.26 (6), p. 1902-1912, 2003.

DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal Medicine**. v. 329 (14), p. 977-986, 1993.

DE ANGELIS K., IRIGOYEN M. C., MORRIS M.; Diabetes and cardiovascular autonomic dysfunction: application of animal models. **Autonomic Neuroscience**. v. 145 (1), p.3-10, 2009.

DELBIN M. A., et al.; Interaction between advanced glycation end products formation and vascular responses in femoral and coronary arteries from exercised diabetic rats. **PLOS ONE**. v. 7 (12), p. 1-15, 2012.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL; **Diabetes Info**; em <<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>>; acesso em 14/10/2011.

DIABETES PREVENTION TRIAL – Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. **The New England Journal Medicine**. v. 346 (22), 2002.

DROGE W.; Free radical in the physiological control of cell function. **Physiological Review**. v. 82 (1), p. 47-95, 2002.

ENGELS R.C.; JONES J. B. Causes and elimination of erratic blank in enzymatic metabolic assays involving the use of NAD in alkaline hydrazine buffers: improved conditions for assay of L-glutamate, L-lactate and other metabolites. **Analytical Biochemistry**. v. 88, p. 475-484, 1978.

FADINI G. P. et al.; Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. **Diabetes Care**. v. 30 (5), p. 1305-1313, 2007.

FAYH A. P. et al.; Effects of L-arginine supplementation on blood flow, oxidative stress status and exercise responses in young adults with uncomplicated type 1 diabetes. **European Journal of Nutrition**. v. 52 (3), p. 975-983, 2012.

FIROOZRAI M., NOURBAKHSH M., RAZZAGHY-AZAR M.; Erythrocyte susceptibility to oxidative stress and antioxidant status in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**. v. 77, p. 427-432, 2007.

FLEKAC M., et al.; Gene polymorphisms of superoxide dismutases e catalase in diabetes mellitus. **BMC Medical Genetics**. v. 9 (30), p.1-9, 2008.

FORESTERMANN U., SESSA W. C.; Nitric oxide synthases: regulation and function. **European Heart Journal**. v. 33, p. 829-837, 2012.

FOX E. L., BOWERS R. W., FOSS M.L.; Fontes de energia. In: Fox, E. L., Bowers R. W., Foss M. L.; Bases fisiológicas da Educação Física e dos Desportos. 4ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p.10-27, 1991.

FRANCO L. J. et al. Diabetes como causa básica ou associada de morte no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Saúde Pública**. v. 32 (3), p. 237-45, 1998.

GALLER A. et al. Impact of metabolic control and serum lipids on the concentration of advanced glycation end products in the serum of children and adolescents with type 1 diabetes, as determined by fluorescence spectroscopy and N^ε-(carboxymethyl) lysine ELISA. **Diabetes Care**. v. 26 (9), p. 2609-2615, 2003.

GEAT M., et al.; Whole-body glucose oxidation rate during prolonged exercise in type 1 diabetic patients under usual life conditions. **Metabolism**. v. 62, p. 836-844, 2013.

GENUTH S.; Type 1 diabetes mellitus. **ACP Medicine**, 2008.

GIACCO F., BROWNLEE M.; Oxidative stress and diabetic complications. **Circulation Research**. v. 107, p. 1058-1070, 2010.

GOLDIN A., BECKMAN J. A., SCHMIDT A. M., CREAGER M.A.; Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. **Circulation**. v. 114, p. 597-605, 2006

GROSS J. L. et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabólica**. v.46, 2002.

GOODWIN M. L. et al.; Blood lactate measurements and analysis during exercise: A guide for clinicians. **Journal of Diabetes Science and Technology**. v. 1 (4), p. 558-569, 2007.

GUELFY K. J., JONES T. W., FOURNIER P.A.; The decline in blood glucose levels is less with intermittente high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 Diabetes. **Diabetes Care**. v. 28 (6), p. 1289-94, 2005.

GUELFY K. J. et al.; Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. **American Journal of Physiology and Metabolism**. v. 292, p. 865-870, 2007.

GURZOV E. N., EIZIRIK D. L.; **Bcl-2 proteins in diabetes: mitochondrial pathways of β -cell death and dysfunction**. Trends in cell biology. v. 21(7), p. 424-431, 2011.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11^a ed.; Rio de Janeiro; Ed. Elsevier, 2006.

HAN D., EVERETT W., CADENAS E.; Mitochondrial respiratory chain-dependent generation of superoxide anion and its release into the intermembrane space. **The Biochemical Journal**. v. 353, p. 411-416, 2001.

HALLWELL, B. Oxidants and human disease: Some new concepts. **Faseb J**; v.1, p. 358-364, 1987.

HALLWELL B.; Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? **Cardiovascular Research**. v. 47, p.410-418, 2000.

HIDALGO F. J., ZAMORA R.; Interplay between the mailard reaction and lipid peroxidation in biochemical systems. **Annals of New York Academy of Science**. v. 1043, p. 284-289, 2005.

HOGG N., KALYANARAMAN B.; Nitric oxide and lipid peroxidation. **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**. v. 1411 (2/3), p. 378-384, 1999.

HOLLEY A. K., ST CLAIR D.; Watching the watcher: regulation of p53 by mitochondria. **Future Oncology**. v. 5 (1), p. 117-130, 2009.

HOLLMAN W., HETTINGER T.; Medicina do Esporte. São Paulo: **Manole**, 4^a ed., 2005.

HOME P.; Insulin glargine: the first clinically useful extended-acting insulin in half a century? **Experimental Opinion on Investigational Drugs**. v. 8 (3), p. 307-314, 1999.

HUEBSCHMANN A. G. et al.; Diabetes and advanced glycoxidation end products. **Diabetes Care**. v. 9 (6), p. 1420-1432, 2006.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION; **Complications of Diabetes**; em <<http://www.idf.org/complications-diabetes>> acesso em 05/10/2011.

KANAUCHI M., TSUJIMOTO T., HASHIMOTO T.; Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. **Diabetes Care**. v. 24 (9), p. 1620-1623, 2001.

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

KIRPICHNIKOV D., SOWERS J. R.; Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. **Trends in Endocrinology and Metabolism**. v. 12 (5), p. 225-230, 2001.

KLINE G. M. et al. Estimation of VO_{2max} from a one-mile track walk, gender age and body weight. **Medicine Science in Sports and Exercise**. v. 19 (3), p.253-259, 1987.

LORIO A. et al.; Impaired endothelial antithrombotic activity following short-term interruption of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. **Thrombosis and Haemostasis**. v. 98 (3), p. 635-641, 2007.

LUCINI D. et al.; Early progression of the autonomic dysfunction observed in pediatric type 1 diabetes mellitus. **Hypertension**. v. 54, p. 987-994, 2009.

LYONS T. J., BASU A.; Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1c, vascular and tissue markers. **Translational Research**. v. 159 (4), p. 303-312, 2012.

MAKITA Z. et al.; Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. **New England Journal of Medicine**. v. 325, p. 836-842, 1991.

MALERBI D. A., FRANCO L. J.; Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**. v.15, p. 1509-1516, 1992.

MARCHETTI P.; AGEs and RAGEs in diabetic vascular disease – **Medicographia**. v.31, p. 257-265, 2009.

MARISKA L. M. et al.; Increased levels of N^ε-(carboxymethyl) lysine and N^ε-(carboxyethyl) lysine in type 1 diabetic patients with impaired renal function: correlation with markers of endothelial dysfunction. **Nephrology Dialysis Transplantation**. v. 19, p. 631-636, 2004.

MARITIM A. C., SANDERS R. A., WATIKINS J. B. 3rd; Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. **Journal Biochemical and Molecular Toxicology**. v. 17 (1), p. 24-38, 2003.

MARLISS E. B., VRANIC M.; Intense Exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation. **Diabetes**. v. 51, p. S271-S283, 2002.

MCARDLE W., KATCH F.I., KATCH V.; Fundamentos de Fisiologia do Exercício. Ed. **Guanabara Koogan**. Rio de Janeiro, 7^a ed., 2011.

MCCONELL G. K. et al.; Skeletal muscle nitric oxide signaling and exercise: a focus on glucose metabolism. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**. May 1, 2012.

MCGEE S. L.; et al. Exercise increase nuclear AMPK α_2 in human skeletal muscle. **Diabetes**. v. 52, p. 926-928, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Secretaria de Atenção Básica à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes mellitus. **Cadernos de Atenção Básica** n. 16; p. 9, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; **Dados Estatísticos**, em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=29793&janela=1>, acesso em 05/10/2011.

MONCADA S.; Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. **Annals of New York Academic Science**. v. 811, p. 60-67, 1997.

MONNIER V. M.; Intervention against the Maillard reaction in vivo. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. v. 419 (1), p. 1-15, 2003.

MONTEIRO W. D.; Aspectos fisiológicos e metodológicos do condicionamento físico na promoção da saúde. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**. v.1 (3), p. 44-58, 1996.

NATHAN C., CUNNINGHAM-BUSEEL A.; Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. **Nature Reviews**. v. 13 (5), p. 349-361, 2013.

NATHAN D. M., TURGEON H., REGAN S.; Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. **Diabetologia**. v. 50 (11), p. 2239-2244, 2007.

NETTO A. P. et al.; **Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA_{1c}) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. v. 45 (1), p. 31-48, 2009.

NETTO E. S.; **Atividade Física para Diabéticos**. Rio de Janeiro; Sprint; 2000.

NUGENT A. M. et al.; Exercise responses in patients with IDDM. **Diabetes Care**. v. 20 (12), p. 1814-1821, 1997.

NIN J. W. et al.; Higher plasma levels of advanced glycation end products are associated with incidente cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 34, p. 442-447, 2011.

PAULI J. R. et al.; Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**. v. 53 (4), p. 399-408, 2009.

PITOCCO D. et al.; Oxidative stress, nitric oxide and diabetes. **The Review of Diabetic Studies**. v. 7 (1), p. 15-25, 2010.

POBER D. M., FREEDSON P. S., KLINE G. M., MCINNIS K. J., RIPPE J. M.; Development and validation of a one-mile treadmill walk test to predict peak oxygen uptake in healthy adults ages 40 to 79 years. **Canadian Journal of Applied Physiology**. v. 27 (6), p. 575-588, 2002.

RABASA-LHORET R., BOURQUE J., DUCROS F., CHIASSEON J. L.; Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). **Diabetes Care**. v. 24 (4), p. 625-30, 2001.

RAGUSO C. A. et al.; Lipid and carbohydrate metabolismo in IDDM during moderate and intense exercise. **Diabetes**. v. 44, p. 1066-1074, 1995.

REIS J. S. et al.; Oxidative stress: a review on metabolic signaling in type 1 diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**. v. 52 (7), 1096-1105, 2008.

RIDDELL M., PERKINS B. A.; Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: Perspectives on the role for continuous glucose monitoring. **Journal of diabetes science and technology**. v. 3 (4), p. 914-923, 2009.

ROBERTS C. K. et al.; Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. **American Journal of Endocrinology and Metabolism**. v. 277, p. 390-394, 1999.

ROBITAILLE M. et al.; Substrate source utilization during moderate intensity exercise with glucose ingestion in type 1 diabetic patients. **Journal of applied physiology**. v. 103, p. 119-124, 2007.

RODRIGUES B. et al.; Impact of myocardial infraction on cardiac autonomic function in diabetic rats. **Journal of Diabetes and its Complications**. v. 27 (1), p. 16-22, 2013.

ROPELLE E. R., PAULI J. R., CAVALHEIRA J. B. C.; Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica. **Motriz**. v. 11 (1), p. 49-55, 2005.

ROSENSTOCK J. et al.; Better glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 36 (3), p. 522-528, 2013.

SHARP P. S., RAINBOW S., MUKHERJEE S.; Serum levels of molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. **Diabetic Medicine**. v. 20 (7), p. 575-579, 2003.

SEMENZA G. L.; Oxygen Sensing, Homeostasis, and Disease. **The New England Journal of Medicine**. v. 365 (6), p. 1845-1846, 2012.

SCHNEIDER C. D., de Oliveira A. R.; Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 10 (4), p. 308-313, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. A descoberta da insulina. Disponível em <<http://www.diabetes.org.br/mais-informacoes-sobre-diabetes/1012-descoberta-da-insulina>> acesso em 03/05/2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Atualização sobre hemoglobina glicada (A_{1c}) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do Diabetes: Aspectos clínicos e laboratoriais**. 3ª ed. São Paulo, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009**. 3ªed. São Paulo, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Revisão sobre análogos de insulina: indicações recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde. **Posicionamento oficial**. v. 1, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. **Revista Hipertensão**. v. 13 (1), 2010.

SNELL-BERGEON J. K., NADEAU K.; Cardiovascular disease risk in young people with type 1 Diabetes. **Journal of Cardiovascular Translational Research**. v. 5 (2), 2012.

SUYS B. et al.; Impact of oxidative stress on the endothelial dysfunction of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: protection by superoxide dismutase?. **Pediatric Research**. v. 62 (4), p. 456-461, 2007.

TAKEUCHI M, YAMAGISHI S.; TAGE (toxic AGEs) hypotesys in various chronic diseases. **Medical Hypoteses**. v. 63 (3), p. 449-452, 2004.

TOMÁS E., ZORZANO A., RUDERMAN N. B.; Exercise and insulin signaling: a historical perspective. **Journal of Applied Physiology**. v. 93, p. 765-772, 2002.

TURKER Y. et al.; Heart rate variability and heart rate recovery in patients with type 1 diabetes mellitus. **Acta Cardiologica**. v. 68 (2), p. 145-150, 2013.

ULRICH P., CERAMI A.; **Protein glucation, diabetes and aging**. Endocrine Reviews. v. 56, p. 1-22; 2001.

YARDLEY J. E. et al.; Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 35, p. 669-675, 2012.

VASCONCELOS S. M. L. et al.; Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova [online]**. v.30 (5), p. 1323-1338, 2007.

WASSERMAN D. H., ZINMAN B. Exercise in Individuals with IDDM. **Diabetes Care**. v. 17 (8), p. 924-37, 1994.

WAUTIER J. L., SCHIMIDT A. M.; Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. **Circulation Research**. v. 95 (3), p. 233-238, 2004.

WIDRICK J. et al.; Treadmill validation of an over-ground walking test to predict peak oxygen consumption. **European Journal of Applied Physiology**. v.64, p. 304-308, 1992.

WILMORE J. H., COSTILL D. L.; Basic energy systems. In: Physiology of sport and exercise. Champaign: **Human Kinetics**. p. 92-121, 1994.

WILSON J. D., FOSTER D. W.; **William's textbook of endocrinology**. New York: Saunders Company, 1992.

WOHL P. et al.; Inflexibility of Energy Substrate Oxidation in Type 1 Diabetic Patients. **Metabolism**. v. 53 (5), p. 655-659, 2004.

WORLD DIABETES FOUNDATION; **Diabetes Facts**. em <<http://www.worlddiabetesfoundation.org/composite-35.htm>> acesso em 05/10/2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Diabetes**, em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>> acesso em 05/10/2011.

ZAGO A. S., ZANESCO A.; Nitric Oxide, Cardiovascular Disease and Physical Exercise. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 87 (6), p. e227-233, 2006.

ZANESCO A., ANTUNES E.; **Células Endoteliais**. In: Hernandes F. Carvalho; Carla B. Collares-Buzato. (Eds). **Células**. São Paulo: Manole, 2005.

ZANESCO A., ZAROS P. R.; Physical exercise and menopause. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**. v. 31 (5), p. 254-261, 2009.

ZANESCO A., ANTUNES E.; Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 114 (3), p. 307-317, 2007.

Apêndice A

TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (DIABÉTICOS)

Eu, Chadi Pellegrini Anaruma, aluno de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Ciências da Motricidade Humana na UNESP – Rio Claro, e pesquisador responsável pelo estudo, sendo supervisionado pela Prof^a Dr^a Angelina ZanESCO, convido você a participar do projeto de pesquisa intitulado “Efeito do exercício físico aeróbio agudo na resposta glicêmica e do lactato sanguíneo em adultos diabéticos tipo 1” que será desenvolvido no Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física. Este estudo tem como principal objetivo verificar os efeitos do exercício físico sobre o metabolismo da glicose e a produção de lactato nessa população e suas diferenças com os parâmetros normais.

Para participar do estudo, você deverá: ser do sexo masculino; com idade entre 18 e 35 anos; ser sedentário (tempo < 150 minutos de atividade física moderada semanal ou < 60 minutos de atividade física vigorosa nos últimos 3 meses); não ser obeso ($IMC \leq 30 \text{ Kg/m}^2$); não ser hipertenso; não ser fumante; não possuir problemas de fígado, sangue (doenças hematológicas), ortopédicos e respiratórios; não possuir câncer; ser portador de Diabetes Mellitus Tipo 1; ter tempo de doença < 15 anos.

Você participará de uma visita inicial para que seja realizado o preenchimento de um questionário onde constarão informações sobre seu histórico médico, tratamento e cuidados com o Diabetes Mellitus e serão feitas medidas antropométricas, aferição da pressão arterial e frequência cardíaca de repouso.

Após esse encontro, uma adaptação à esteira ergométrica será realizada, e posteriormente um teste para avaliar a capacidade física. Previamente ao exercício físico, em todos os encontros, será feita medida de glicemia e β -cetona como parâmetro de segurança. Em seguida, com no mínimo 5 dias após a realização do teste, será marcada uma coleta de sangue em jejum de 8 horas onde serão retirados 14 ml de sangue em laboratório de análises clínicas conveniado. Você poderá sentir desconfortos durante a coleta devido à perfuração da agulha.

Após esse período, uma sessão de exercício físico será marcada, onde você realizará uma caminhada em esteira ergométrica pelo tempo de 30 minutos e repousará pelo mesmo período. Durante o total de 1 hora, a partir do início do exercício ($t=0'$), serão feitas coletas pelo método de fita reativa e capilar a cada 10 minutos, totalizando 7 coletas totalizando 175 μL .

Possíveis riscos de lesão, problemas articulares e mesmo complicações cardiovasculares no exercício serão minimizados pelas avaliações iniciais e acompanhamento de um profissional de educação física devidamente registrado no Conselho Regional de Educação Física durante a realização do exercício. Parâmetros de segurança estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes serão seguidos para diminuir os riscos de hipoglicemia durante e após a realização do exercício, caso ocorra, a sessão de exercício será interrompida e os devidos cuidados serão tomados.

Como benefício, você receberá as cópias do exame de sangue e das avaliações de pressão arterial e capacidade física. Todas as informações obtidas no estudo serão confidenciais e sua identidade não será divulgada em momento nenhum. Apenas terão acesso a esses dados o pesquisador responsável e o próprio participante. Toda informação será utilizada para fins acadêmicos exclusivos desse projeto.

Esclareço ainda que a qualquer momento você poderá interromper sua participação na realização do projeto de pesquisa. E, se assim desejar, serão fornecidos os resultados dessa participação em qualquer oportunidade.

Assim, se todas as informações foram esclarecidas, convido-o a assinar o presente Termo em duas vias, sendo que uma via deste documento ficará com você, e outra com os pesquisadores.

Nome: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

RG: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Rio Claro, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do participante

Pesquisador responsável

Informações da Pesquisa

Título do projeto: Efeito do exercício físico aeróbio agudo na resposta glicêmica e de lactato sanguíneo em adultos diabéticos tipo 1

Pesquisador responsável: Chadi Pellegrini Anaruma

Cargo/Função: Aluno de Mestrado

Instituição: Instituto de Biociências – Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – Campus Rio Claro.

Endereço: Avenida 24 – A, nº 1515 – 13506-900 - Jardim Bela Vista – Rio Claro – SP

Contato: (19) 3526-4324 / (19) 9120-9580

Orientadora: Prof^a Dr^a Angelina Zanesco

Cargo: Professor Titular

Instituição: Instituto de Biociências – Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – Campus Rio Claro.

Endereço: Avenida 24 – A, nº 1515 – 13506-900 - Jardim Bela Vista – Rio Claro – SP

Contato: (19) 3526-4324 / (19) 9120-9580

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (NÃO DIABÉTICOS)

Eu, Chadi Pellegrini Anaruma, aluno de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Ciências da Motricidade Humana na UNESP – Rio Claro, e pesquisador responsável pelo estudo, sendo supervisionado pela Prof^a Dr^a Angelina Zanesco. Convido você a participar do projeto de pesquisa intitulado “Efeito do exercício físico aeróbio agudo na resposta glicêmica e do lactato sanguíneo em adultos diabéticos tipo 1” que será desenvolvido no Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física. Este estudo tem como principal objetivo verificar os efeitos do exercício físico sobre o metabolismo da glicose e a produção de lactato nessa população e suas diferenças com os parâmetros normais.

Para participar do estudo, você deverá: ser do sexo masculino; com idade entre 18 e 35 anos; ser sedentário (tempo < 150 minutos de atividade física moderada semanal ou < 60 minutos de atividade física vigorosa semanal nos últimos 3 meses); não ser obeso ($IMC \leq 30 \text{ Kg/m}^2$); não ser hipertenso; não ser fumante; não possuir problemas de fígado, sangue (doenças hematológicas), ortopédicos e respiratórios; não possuir câncer.

Você participará de uma visita inicial para onde será realizado o preenchimento de um questionário onde constarão informações sobre histórico do paciente, histórico médico e serão feitas medidas antropométricas, aferição da pressão arterial e frequência cardíaca de repouso.

Após esse encontro, uma adaptação à esteira ergométrica será realizada, e posteriormente um teste para avaliar a capacidade física. Em seguida, com no mínimo 5 dias após a realização do teste, será marcada uma coleta de sangue em jejum de 8 horas onde serão retirados 14 ml de sangue em laboratório de análises clínicas conveniado. Você poderá sentir desconfortos durante a coleta devido à perfuração da agulha.

Após esse período será agendado uma sessão única de exercício físico aeróbio de moderada intensidade (40-60% da frequência cardíaca de reserva), onde você realizará uma caminhada em esteira ergométrica pelo tempo de 30 minutos e repousará pelo mesmo período. Durante o total de 1 hora a partir do início do exercício ($t=0'$), serão feitas coletas de sangue para medida de glicemia pelo método de fita reativa e produção de lactato através de capilar a cada 10 minutos, totalizando 7 coletas.

Possíveis riscos de lesão, problemas articulares e mesmo complicações cardiovasculares no exercício serão minimizados pelas avaliações iniciais e acompanhamento de um profissional de educação física devidamente registrado no Conselho Regional de Educação Física durante a realização do exercício.

Como benefício, as cópias do exame de sangue e das avaliações de pressão arterial e capacidade física serão entregues para você se custo algum. Todas as informações obtidas no estudo serão confidenciais e, sua identidade não será divulgada em momento nenhum. Apenas terão acesso a esses dados o pesquisador responsável e o próprio participante. Toda informação será utilizada para fins acadêmicos exclusivos desse projeto.

Esclareço ainda que a qualquer momento você poderá interromper sua participação na realização do projeto de pesquisa. E, se assim desejar, serão fornecidos os resultados dessa participação em qualquer oportunidade.

Assim, se todas as informações foram esclarecidas, convido-o a assinar o presente Termo em duas vias, sendo que uma via deste documento ficará com você, e outra com os pesquisadores.

Nome: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

RG: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Rio Claro, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do participante

Pesquisador responsável

Informações da Pesquisa

Título do projeto: Efeito do exercício físico aeróbio agudo na resposta glicêmica e de lactato sanguíneo em adultos diabéticos tipo 1

Pesquisador responsável: Chadi Pellegrini Anaruma

Cargo/Função: Aluno de Mestrado

Instituição: Instituto de Biociências – Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Campus Rio Claro

Endereço: Avenida 24 – A, nº 1515 – 13506-900 - Jardim Bela Vista – Rio Claro – SP

Contato: (19) 3526-4324 / (19) 9120-9580

Orientadora: Prof^a Dr^a Angelina Zanesco

Cargo: Professor Titular

Instituição: Instituto de Biociências – Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Campus Rio Claro

Endereço: Avenida 24 – A, nº 1515 – 13506-900 - Jardim Bela Vista – Rio Claro – SP

Contato: (19) 3526-4324 / (19) 9120-9580

Apêndice B

Anamnese

Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física

Cód.: _____ Data: ____ / ____ / ____
 Nome: _____ Tel.: _____
 Nasc.: ____ / ____ / ____ Idade: ____ anos Sexo: ☐ Masc. / ☐ Fem.
 Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____
 P.A.: _____ | _____ | _____ mm/Hg FC: _____ bpm

Fumante? ☐ Sim ☐ Não Se sim, há quanto tempo? _____

Patologias: _____

Medicamentos: _____

Histórico de DCV na família: _____

Acompanhamento médico: ☐ Sim ☐ Não Obs.: _____

Início da DM1: _____ Tempo de doença: _____

Insulinas utilizadas: _____

Doses/Horários de utilização: _____

Controle da glicemia: ☐ Sim ☐ Não Obs.: _____

Prática de exercícios: ☐ Sim ☐ Não Qual? _____

Intensidade/Volume: _____

Crise hipoglicêmica: ☐ Sim ☐ Não Durante atividade física: ☐ Sim ☐ Não

Controle da crise: _____

Controle alimentar: ☐ Sim ☐ Não Obs.: _____

Obs.: _____

Apêndice C

Questionário sobre prática de atividades físicas

Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física

Questionário Prática de Atividades Físicas

Cód.: _____

Data: ____ / ____ / ____

Nome: _____

Atividades esportivas e programa de exercícios físicos

1. Você pratica algum tipo de esporte, vai à academia ou faz caminhada?

☐ Sim, _____ ☐ Não

Se sim:

1.1- Este esporte/programa de exercício físico apresenta intensidade:

☐ Baixa ☐ Moderada ☐ Elevada

1.2- Durante quantas horas/semanas você pratica esporte/programa de exercícios?

☐ < 1 hora ☐ 1-2 horas ☐ 2-3 horas ☐ 3-4 horas ☐ > 4 horas

1.3- Há quanto tempo você já pratica esse esporte/programa de exercícios?

☐ < 1 mês ☐ 1-3 meses ☐ 4-6 meses ☐ 7-9 meses ☐ > 9 meses

Anexo A

Documento de aprovação do Comitê de Ética em
Pesquisa



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Rio Claro



DECISÃO CEP Nº 008/2013

Instituição: UNESP – IB – CRC	Departamento: Educação Física
Protocolo nº: 5128	Data de Registro CEP: 11.10.12
Projeto de Pesquisa: "Efeito do exercício físico aeróbio agudo na resposta glicêmica e de lactato sanguíneo em adultos diabéticos tipo 1"	

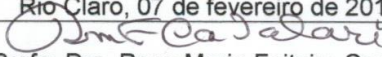
Pesquisa Individual	Pesquisador Responsável: -.-
	Colaboradores: -.-
Pesquisa Alunos de Graduação	Pesquisador Responsável: -.-
	Orientando(a): -.-
Pesquisa Alunos de Pós-Graduação	Pesquisador Responsável: Chadi Pellegrini Anaruma
	Orientador: Angelina Zanesco
	Co-orientador: Maria Andréia Delbin

Objetivo Acadêmico:	☐ TCC
	☒ Mestrado
	☐ Doutorado
	☐ Outros – (especificar)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências da UNESP – Campus de Rio Claro, em sua **55ª reunião ordinária, realizada em 05/02/2013**.

☒	Aprovou o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
☐	Desde que atendidas as pendências apontadas na reunião (vide anexo), aprova o Projeto de Pesquisa acima citado.
☐	Referendou o Projeto de Pesquisa acima citado.
☐	Aprovou retornar ao interessado para atendimento das pendências encontradas (prazo máximo de 60 dias):
☐	Não Aprovou.
☐	Retirou , devido à permanência das pendências.
☐	Aprovou o Projeto de Pesquisa acima citado e o encaminha , com o devido parecer, para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP/MS , por se tratar de um dos casos previstos no capítulo VIII, item 4.c.

→ **"Formulário para Acompanhamento dos Protocolos de Pesquisa Aprovados"**
Data de Entrega: Março de 2015

Rio Claro, 07 de fevereiro de 2013.

Profa. Dra. Rosa Maria Feiteiro Cavalari Coordenadora do CEP