
EXERCÍCIO FÍSICO E DIABETES MELITO DO TIPO 1

KÁTIA DE ANGELIS, DEMILTO YAMAGUCHI DA PUREZA,
LUCINAR JUPIR FORNER FLORES, MARIA CLÁUDIA IRIGOYEN

Laboratório do Movimento Humano – Universidade São Judas Tadeu
Unidade de Hipertensão – Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Rua Taquari, 546 – CEP 03166-000 –
São Paulo – SP

O exercício físico regular, juntamente com a insulino terapia e o planejamento alimentar, tem sido considerado uma importante abordagem no tratamento do diabetes melito do tipo 1. Trabalhos clínicos e experimentais têm evidenciado os benefícios do treinamento físico em indivíduos com diabetes do tipo 1, tais como melhora da sensibilidade à insulina e do perfil lipídico, redução da reposição de insulina e atenuação das disfunções autonômicas e cardiovasculares. Neste trabalho são discutidas as respostas fisiológicas do indivíduo portador de diabetes do tipo 1 ao exercício tanto agudo como crônico, bem como são abordadas as recomendações, os cuidados e a prescrição adequada de exercícios físicos para essa população.

Palavras-chave: diabetes melito do tipo 1, exercício físico, perfil metabólico, disfunção cardiovascular, disfunção autonômica.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2005;6 Supl A:7-20)
RSCESP (72594)-1568

INTRODUÇÃO

O diabetes melito compreende um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos de múltiplas etiologias, caracterizado pela presença de hiperglicemia crônica acompanhada de alterações no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, decorrentes tanto de defeito da secreção de insulina como da ação insulínica. O diabetes melito do tipo 1 caracteriza-se pela deficiência absoluta de insulina, sendo esta, na maioria dos casos, causada por processo auto-imune desencadeado após interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. O diabetes melito do tipo 1 pode ocorrer em qualquer idade; todavia, em geral, é diagnosticado antes dos 20 anos de idade e compreende cerca de 8% a 10% dos casos de diabetes melito⁽¹⁾. A incidência do diabetes melito do tipo 1 é variável em populações diferentes, desde 30 a 40 indivíduos por 100 mil pessoas por ano em países do norte europeu (como Finlândia e Suécia) até 0,5 a 1 indivíduo por

100 mil pessoas por ano em países asiáticos⁽²⁾. No Brasil, a incidência é de 7,4 indivíduos por 100 mil pessoas por ano em cidades do interior do Estado de São Paulo⁽³⁾.

O tratamento para pacientes com diabetes melito do tipo 1 é a insulino terapia intensiva (administração de insulina que objetiva reproduzir, da melhor forma possível, a secreção fisiológica desse hormônio), que, associada a planejamento alimentar, exercícios físicos e cuidadosa automonitorização da glicemia, pode aproximar as condições metabólicas do indivíduo de um estado fisiológico e, conseqüentemente, prevenir ou retardar as complicações em longo prazo do diabetes melito. A hiperglicemia crônica é associada com importantes complicações a longo prazo, que particularmente afetam os rins, os olhos, os nervos, o coração e os vasos sanguíneos, causando nefropatia, retinopatia, neuropatia, cardiopatia e disfunções micro e macrovasculares no diabetes melito crônico⁽⁴⁾. Além disso, o diabetes do tipo 1 é associado a maior risco car-

diovascular e aumenta de quatro a oito vezes a mortalidade em seus portadores quando comparados a indivíduos não-diabéticos de mesma idade⁽⁵⁾. Apesar desses índices, poucos estudos têm investigado os efeitos do tratamento e do manejo de fatores de risco cardiovascular no diabetes melito do tipo 1.

Todavia, nenhum achado sugere que as abordagens terapêuticas devam ser diferentes das utilizadas em indivíduos não-diabéticos ou diabéticos do tipo 2.

Desde o século 18, médicos reconheceram a utilidade terapêutica do exercício no tratamento do diabetes melito⁽⁶⁾. Na edição de 1935 do "The Treatment of Diabetes Mellitus", exercícios diários eram recomendados no tratamento do diabetes melito⁽⁷⁾. Atualmente, o exercício físico regular, juntamente com a insulino-terapia e o planejamento alimentar, tem sido considerado uma das três principais abordagens no tratamento do diabetes melito do tipo 1.

Neste trabalho serão revisadas as respostas fisiológicas do portador de diabetes melito do tipo 1 ao exercício tanto agudo como crônico, destacando-se os benefícios da prática regular de atividade física na atenuação das disfunções metabólicas, cardiovasculares e autonômicas associadas a essa doença. Além disso, serão abordadas as avaliações necessárias para embasar uma prescrição adequada de exercícios físicos para essa população, salientando-se os riscos associados a essa conduta e as precauções para com o exercício.

RESPOSTAS FISIOLÓGICAS AO EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO

Durante o exercício, o consumo de oxigênio (VO_2) em todo o corpo aumenta em até 20 vezes, e esse aumento pode ser ainda maior nos músculos em atividade. Com o objetivo de atender à demanda aumentada de energia da atividade física, o músculo esquelético utiliza seus depósitos de glicogênio e triglicérides para re-síntese de ATP. Já está bem estabelecido que o exercício de alta intensidade (acima de 75% do VO_2 máximo) utiliza glicose como fonte energética primária; todavia, atividades físicas moderadas ou leves (até 70% do VO_2 máximo) utilizam predominantemente ácidos graxos livres, cuja utilização torna-se cada vez mais predominante em relação à utilização de glicose à medida que o exercício se prolonga. Apesar do grande aporte de glicose à musculatura em atividade, a glicose sanguínea é mantida em níveis normais, pois ocor-

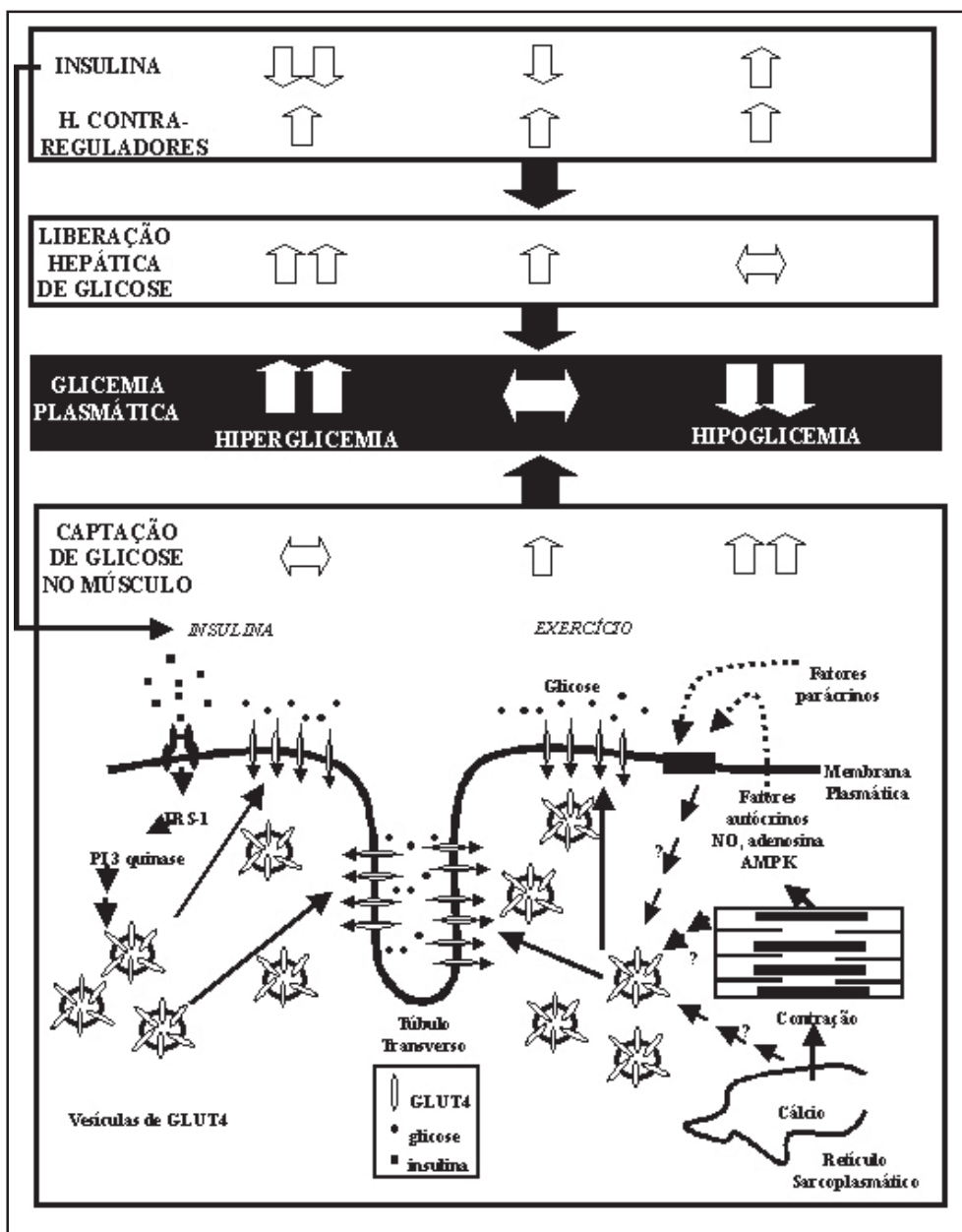
re redução da insulinemia e elevação de hormônios contra-reguladores, como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento⁽⁸⁾.

Durante o exercício, o transporte de glicose na célula muscular aumenta, bem como a sensibilidade da célula à ação da insulina. O transporte de glicose no músculo esquelético durante o exercício ocorre primariamente por difusão facilitada, usando proteínas transportadoras (GLUTs) cujos principais mediadores de ativação são a insulina e o exercício, ou seja, é possível haver translocação de GLUT4 para a membrana muscular durante o exercício mesmo na ausência de insulina. A Figura 1 apresenta uma ilustração dos possíveis mecanismos pelos quais a glicose é transportada para o interior da célula em presença de insulina ou durante o exercício (sem a necessidade de insulina). Os mecanismos moleculares desencadeados pela insulina no processo de translocação do GLUT4 são bem conhecidos. A ligação da insulina a seu receptor na membrana plasmática determina autofosforilação dos resíduos de tirosina do receptor, fosforilação dos substratos do receptor de insulina IRS-1 e IRS-2, e ativação do fosfatidilinositol 3-quinase. Isso causa a translocação do GLUT4 para a membrana celular, com conseqüente aumento do transporte de glicose para o interior celular. Em contrapartida, os mecanismos moleculares envolvidos na translocação do GLUT4 em decorrência do exercício, e independente da ação da insulina, não estão bem estabelecidos. Evidências parecem indicar que o cálcio liberado pelo retículo sarcoplasmático é um mediador desse processo de translocação, iniciando ou facilitando a ativação de moléculas sinalizadoras intracelulares ou cascatas de sinalização que levam aos efeitos imediatos e prolongados do exercício sobre o transporte de glicose no músculo. A proteína quinase C é um exemplo dessas moléculas de ativação dependente de cálcio. Existem também evidências de componentes autócrinos e parácrinos para ativação do transporte de glicose, tais como o óxido nítrico, a calcitreína e a adenosina⁽⁹⁾. Mais recentemente, alguns estudos têm proposto que a proteína quinase ativada AMP (AMPK) pode ser um potencial regulador da translocação do GLUT4 em resposta à contração muscular, ativando a via da PI 3-quinase⁽¹⁰⁾.

Dessa forma, a possibilidade de indivíduos diabéticos do tipo 1 transportarem glicose para a musculatura durante o exercício, independentemente da ação da insulina, poderia contribuir para maior utilização desse substrato como fonte energética, favorecendo a redução da hiperglicemia e a melhora do controle glicêmico. Corroborando essa hipótese, estudos em animais diabéticos demonstraram que durante o exercício físico a captação de glicose independente da insulina nesses animais aumenta de forma semelhante àquela descrita em ratos saudáveis⁽¹¹⁾. Além disso, esse aumento

DE ANGELIS K e cols.
Exercício físico e
diabetes melito
do tipo 1

Figura 1. Respostas glicêmicas de indivíduos diabéticos do tipo 1 durante exercício físico leve-moderado. A interação entre concentração de insulina e hormônios contra-regulatórios determina a liberação hepática de glicose, que, associada à captação de glicose pelo tecido muscular (determinada pela concentração de insulina, pela sensibilidade à insulina e pelo transporte de glicose independente da insulina induzido pela contração muscular), pode induzir manutenção dos níveis glicêmicos ou, adversamente, hiperglicemia ou hipoglicemia.



do transporte de glicose e a melhora da sensibilidade à insulina podem permanecer por períodos prolongados após a sessão de exercício dinâmico, o que poderia ser benéfico no controle glicêmico de pacientes com diabetes melito. No entanto, um estudo de Peltoniemi e colaboradores⁽¹²⁾ demonstrou que indivíduos com diabetes melito do tipo 1 com resistência à insulina apresentam defeito do transporte de glicose para o interior da célula muscular em resposta ao estímulo insulínico e também em resposta ao exercício isométrico quando comparados a indivíduos não-diabéticos.

A dependência da reposição de insulina no diabético do tipo 1 pode ocasionar deficiência ou excesso desse hormônio fundamental para a regulação meta-

bólica em repouso e durante o exercício (Fig. 1). Nesse aspecto, é importante salientar que em indivíduos com diabetes melito do tipo 1 a presença de hiperglicemia e níveis circulantes de insulina baixos quando do descontrole metabólico crônico podem levar a aumento da glicemia e da produção de corpos cetônicos com o exercício físico (mesmo em intensidade leve a moderada), decorrente de aumento de hormônios contra-reguladores⁽¹³⁾. Por outro lado, a presença de hiperinsulinemia decorrente de administração exógena de insulina pode reduzir a mobilização de glicose e outros substratos em resposta ao exercício físico e aumentar a captação de glicose nos músculos, levando à hipoglicemia. Somado a isso, o aumento da sensibilidade à

insulina durante a atividade física favorece ainda mais a ocorrência de hipoglicemia^(13, 14) (Fig. 1). Normalmente a maior exposição à insulina ocorre em função do aumento do fluxo muscular durante a atividade física (que promove grande captação de glicose) ou mesmo de o exercício ser realizado no

pico de ação da insulina exógena. Vários estudos têm relatado hipoglicemia durante e após o exercício físico, merecendo essa alteração especial atenção no momento da prescrição da atividade, uma vez que a hipoglicemia pode causar importantes alterações nas funções do sistema nervoso central^(14, 15).

Além da possibilidade de hipo ou hiperglicemia durante a sessão de exercício, deve-se ressaltar ainda que o VO_2 máximo pode estar reduzido⁽¹⁶⁾ e os níveis de lactato durante o exercício podem estar aumentados⁽¹⁷⁾ em indivíduos com diabetes melito do tipo 1 ativos. A redução do VO_2 máximo está provavelmente associada a prejuízo na função muscular esquelética (miopatia diabética)⁽¹⁸⁻²¹⁾ e na função cardiovascular⁽²³⁻²⁵⁾ nesses sujeitos. Na miopatia diabética existem evidências de alteração das proteínas contráteis⁽²⁶⁾ e aumento do estresse oxidativo⁽²⁷⁾, o qual poderia induzir alteração na via dos polióis⁽¹⁸⁾ e redução da Na^+K^+ ATPase e Ca^{++} ATPase da membrana muscular^(18, 19). Além disso, um estudo recente evidenciou redução do metabolismo oxidativo com conseqüente aumento do metabolismo glicolítico durante o exercício em diabéticos do tipo 1, sugerindo a possibilidade de acúmulo de lipídeos e de resistência à insulina semelhante aos observados no diabetes melito do tipo 2⁽²⁸⁾.

Por fim, é importante salientar que o exercício agudo pode falsamente incrementar a excreção de albumina, um marcador de nefropatia em pacientes com diabetes melito⁽²⁹⁾, pois aumenta a pressão intravascular nas artérias e arteríolas, levando ao aumento da pressão glomerular e da filtração de albumina. Recentemente, Lane e colaboradores⁽³⁰⁾ demonstraram que a excreção urinária de albumina não ultrapassa valores de normalidade após exercício moderado ou intenso em indivíduos portadores de diabetes melito do tipo 1, normoalbuminúricos e normotensos. Em contrapartida, pacientes com diabetes melito do tipo 1 microalbuminúricos apresentam aumento da excreção de albumina e maior aumento da pressão arterial sistólica induzidos pelo exercício físico⁽³¹⁾. Alguns autores têm sugerido que a exagerada resposta albuminúrica causada pelo exercício poderia ser considerada um marcador prognóstico precoce de nefropatia diabética⁽²⁹⁾.

RESPOSTAS FISIOLÓGICAS AO EXERCÍCIO FÍSICO CRÔNICO

A Figura 2 sumariza alguns dos benefícios do treinamento físico dinâmico em humanos e em modelos animais de diabetes melito do tipo 1.

Benefícios no controle metabólico

Estudos demonstram que o treinamento físico dinâmico em diabéticos do tipo 1 melhora a sensibilidade à insulina, mas normalmente não induz melhora no controle glicêmico⁽³²⁻³⁴⁾. Em 1984, Zinman e colaboradores⁽³²⁾ demonstraram que o treinamento físico não modificou a glicemia, a hemoglobina glicosilada ou a reposição de insulina em indivíduos com diabetes melito do tipo 1. Entretanto, Mosher e colaboradores⁽³⁵⁾ evidenciaram redução dos níveis de hemoglobina glicosilada em adolescentes portadores de diabetes melito do tipo 1 submetidos a treinamento físico. Um estudo envolvendo 142 portadores de diabetes melito do tipo 1 em idade escolar (6 a 18 anos) evidenciou que o tempo semanal gasto com atividades físicas foi maior nesse grupo comparativamente com 97 crianças não-diabéticas. Neste trabalho foram observadas correlações entre o aumento das atividades esportivas com a redução da reposição diária de insulina, mas não com alterações da hemoglobina glicosilada⁽³⁴⁾. A melhora da ação insulínica, predominantemente no tecido muscular esquelético, induzida pelo treinamento físico dinâmico inclui várias adaptações, entre elas aumento da densidade capilar e do conteúdo de GLUT4, alterações para fibras musculares mais sensíveis à ação insulínica, possíveis alterações da composição de fosfolípidos do sarcolema, aumento da atividade de enzimas glicolíticas e oxidativas, e aumento da atividade da glicogênio sintetase⁽²⁶⁾. Apesar de a melhora do controle glicêmico não ser um achado universal em portadores de diabetes melito do tipo 1 treinados, a redução da resistência à insulina, também presente no diabetes melito do tipo 1, induzida pelo treinamento físico dinâmico pode promover outros efeitos benéficos, incluindo melhora cardiovascular e do perfil lipídico^(33, 36), os quais podem potencialmente reduzir a morbidade e a mortalidade nessa população.

O controle glicêmico é o principal fator que interfere sobre a concentração lipídica dos portadores de diabetes melito do tipo 1. Os pacientes com diabetes melito do tipo 1 descompensados têm níveis mais altos de triglicérides e colesterol quando comparados aos não-diabéticos⁽³⁷⁾. Khawali e colaboradores⁽³⁸⁾ verificaram melhora do perfil lipídico independentemente da melhora do controle glicêmico em adolescentes portadores de diabetes melito do tipo 1 que aderiram a um programa de exercícios e controle alimentar por oito dias. Outros estudos também demonstraram melhora

do perfil lipídico após treinamento físico (poucos dias a três meses) em portadores de diabetes melito do tipo 1, incluindo redução dos níveis de colesterol total, de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) e de triglicérides, e aumen-

coesterol são achados mais frequentes na vigência de microalbuminúria⁽⁴³⁾, sugerindo que tal perfil aterogênico poderia explicar a razão pela qual a microalbuminúria é preditiva de mortalidade cardiovascular no diabetes melito do tipo 1⁽⁴⁴⁾. Os estudos demonstram que, dentro de níveis normais de albuminúria, parece não haver associação da excreção urinária de albumina com as lipoproteínas em jovens com diabetes melito do tipo 1 com controle glicêmico estável⁽³³⁾; entretanto, em pacientes mais velhos e com diabetes melito de longa

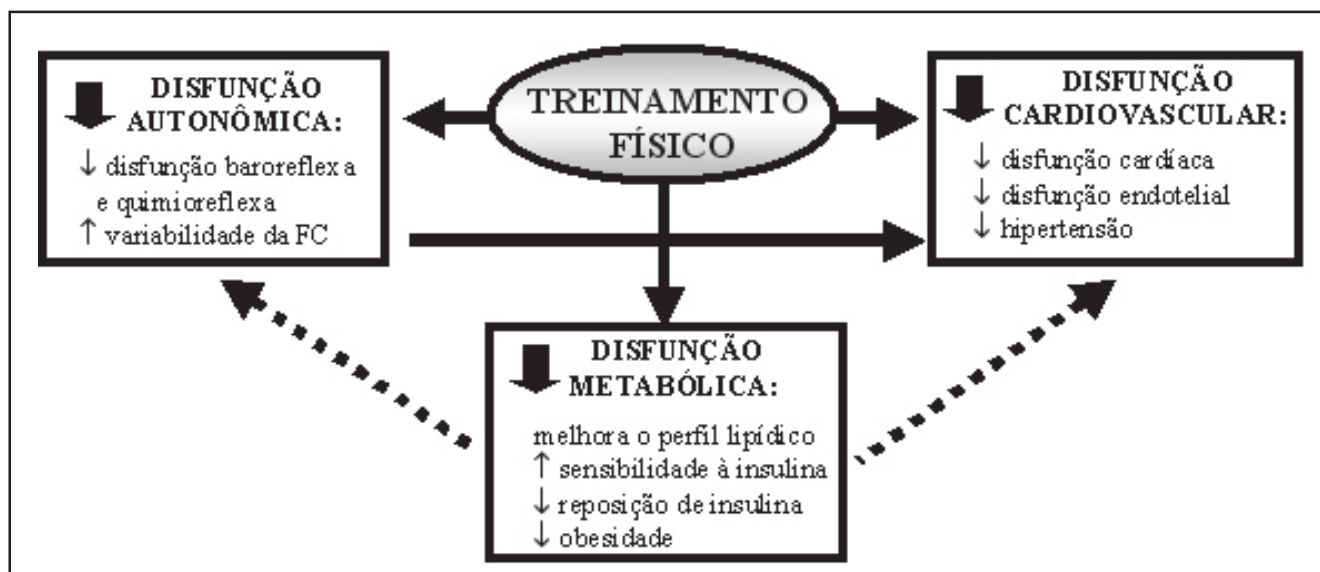


Figura 2. Evidências clínicas e experimentais dos benefícios do treinamento físico dinâmico na atenuação das disfunções metabólica, autonômica e cardiovascular no diabetes melito do tipo 1. FC = frequência cardíaca.

to do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) plasmático^(39,40). Todavia, trabalhos demonstram redução⁽⁴¹⁾ ou manutenção⁽³⁹⁾ dos níveis da lipoproteína (a), que é considerada um fator de risco cardiovascular, após um período de condicionamento em sujeitos com diabetes melito do tipo 1. Esses achados em conjunto parecem comprovar o benefício do treinamento físico no perfil lipídico do diabetes melito do tipo 1, sugerindo que essa abordagem não-farmacológica representa uma alternativa terapêutica que deve ser considerada nessa população, uma vez que não há suporte na literatura para justificar o uso de agentes redutores de lipídeos na prevenção primária das complicações do diabetes melito.

Possíveis benefícios na função renal

No desenvolvimento da nefropatia diabética, anormalidades no perfil lipídico são detectadas em paralelo com discretas elevações da excreção urinária de albumina⁽⁴²⁾. Além disso, aumento do colesterol total, do LDL-colesterol e dos triglicérides e redução do HDL-

duração parece haver essa correlação⁽⁴⁵⁾. A microalbuminúria pode ser decorrente da hiperglicemia, que aumenta o estresse oxidativo e acaba por provocar lesão na microvasculatura renal⁽⁴⁶⁾, associada a distúrbios lipídicos que favorecem a aterogênese, a deposição de lipídeos nas células mesangiais glomerulares, o que pode evoluir para glomerulosclerose⁽⁴⁷⁾.

Nesse aspecto, o treinamento físico tem sido reconhecido como uma forma de aumentar as defesas antioxidantes e de reduzir o estresse oxidativo⁽⁴⁸⁾, bem como de melhorar o perfil lipídico^(39,40), sugerindo mecanismos benéficos para reduzir as lesões renais. Apesar de o exercício agudo às vezes induzir aumento da excreção de albumina em portadores de diabetes melito do tipo 1 (conforme discutido anteriormente), trabalhos experimentais têm demonstrado que a atividade física realizada de forma regular não prejudica a função renal, podendo inclusive atenuar alguns sintomas da nefropatia diabética. Albright e colaboradores⁽⁴⁹⁾ verificaram, em ratos diabéticos induzidos por estrepotocina, um modelo experimental de diabetes meli-

to do tipo 1, que o treinamento físico aeróbio atenuou o aumento do volume do mesângio além de não aumentar os danos renais induzidos pela neuropatia diabética. Estudos recentes de nosso grupo demonstraram que o treinamento físico de dez semanas em esteira ergométrica reduziu a poliúria e a glicosúria em animais diabéticos. Esses achados foram correlacionados com redução da glicemia, e com a proteinúria e a uremia⁽⁵⁰⁾, sugerindo que treinamento físico aeróbio melhora o perfil metabólico, sem, no entanto, promover benefícios importantes na nefropatia diabética. Apesar de os estudos clínicos e experimentais não terem demonstrado de forma consistente melhoras induzidas pelo condicionamento físico nas disfunções crônicas da nefropatia diabética, trabalhos demonstram melhora da função muscular, da capacidade de exercício e da disfunção ventricular e autonômica em indivíduos com nefropatia^(51, 52). De acordo com esses achados em pacientes com doença renal crônica, estudos demonstram aumento da força muscular após treinamento em portadores de diabetes melito do tipo 1^(20, 21). Entretanto, deve-se ressaltar que ainda são poucos os estudos clínicos na literatura que incluíram indivíduos diabéticos na população de nefropatas submetidos a treinamento físico, havendo a necessidade de trabalhos futuros que avaliem o efeito dessa prática em portadores de diabetes melito do tipo 1 com nefropatia.

Benefícios nas funções autonômica e cardiovascular

A nefropatia é o principal preditor de doença cardiovascular em portadores de diabetes melito do tipo 1⁽²⁵⁾. Estudos com pacientes com diabetes melito do tipo 1 evidenciaram que a presença de microalbuminúria aumenta em oito vezes a incidência de doença arterial coronariana⁽²⁵⁾ e em três vezes o risco de morte cardiovascular⁽⁵³⁾. Entre pacientes diabéticos sem nefropatia, o melhor preditor de doença arterial coronariana é o tempo de diabetes melito, a ocorrência prévia de infarto do miocárdio e o controle glicêmico inadequado⁽⁵³⁾. De fato, uma meta-análise que incluiu 6 estudos (n = 1.732) verificou que a insulino-terapia intensa, que determinou bom controle glicêmico, reduziu o número total de eventos cardiovasculares, apesar de não ter alterado de forma significativa a mortalidade de portadores de diabetes melito do tipo 1⁽⁵⁴⁾.

O modelo experimental de diabetes melito por estreptozotocina tem sido utilizado por muitos investiga-

dores no estudo das alterações metabólicas, cardiovasculares e autonômicas do diabetes melito. Ratos diabéticos por estreptozotocina apresentam muitas alterações semelhantes às observadas em humanos portadores de diabetes melito do tipo 1, tais como hiperglicemia, hipoinsulinemia, glicosúria, poliúria, perda de peso, neuropatia, nefropatia e cardiopatia^(23, 50). Em nosso grupo, temos utilizado esse modelo na busca da melhor compreensão das disfunções do controle autonômico do sistema cardiovascular. Estudos de nosso laboratório demonstraram redução da pressão arterial e da frequência cardíaca desde 5 até 80 dias após a indução do diabetes melito^(23, 55-58). Os mecanismos envolvidos nessas disfunções ainda não estão perfeitamente esclarecidos, mas existem evidências consistentes do envolvimento de alterações da frequência cardíaca intrínseca, do tônus vagal e do controle reflexo cardiovascular (barorreflexo e quimiorreflexo) nesse prejuízo cardiovascular^(23, 55, 59). Além disso, trabalhos de nosso grupo vêm evidenciando os efeitos benéficos do treinamento físico dinâmico (dez semanas em esteira ergométrica) nas disfunções desse modelo experimental^(23, 58, 59). Verificou-se que o treinamento físico normaliza a hipotensão e a bradicardia basais observadas em ratos com diabetes melito por estreptozotocina sedentários. A normalização dos níveis pressóricos nesses animais parece estar relacionada ao aumento do débito cardíaco, produto do aumento da frequência cardíaca basal e da melhora da contratilidade miocárdica^(23, 58). A reversão da bradicardia do diabetes melito em animais treinados foi positivamente correlacionada com o aumento da frequência cardíaca intrínseca⁽⁵⁸⁾. A redução dos fluxos sanguíneos renal, cardíaco e muscular decorrente do diabetes melito por estreptozotocina também é atenuada após o condicionamento físico⁽⁵⁹⁾.

A prevalência de disfunção autonômica cardíaca em diabéticos é alta⁽⁶⁰⁾ e afeta a modulação do nodo sinusal, reduzindo a variabilidade da frequência cardíaca⁽²⁴⁾, além de diminuir a sensibilidade dos reflexos autonômicos^(55, 57, 59), sendo em parte responsável pela redução da expectativa de vida nessa doença⁽⁶¹⁾. Howorka e colaboradores⁽²⁴⁾ verificaram que doze semanas de exercícios em bicicleta ergométrica induziram aumento da variabilidade da frequência cardíaca, em decorrência da melhora autonômica, em portadores de diabetes melito do tipo 1 sem neuropatia ou com disfunção autonômica cardíaca recente. Todavia, esse benefício não foi observado em pacientes com diabetes melito do tipo 1 com neuropatia definitiva ou severa. Um estudo recente de Larsen e colaboradores⁽⁶²⁾ evidenciou que 18 anos de rígido controle glicêmico foram associados à preservação da função autonômica cardíaca em portadores de diabetes melito do tipo 1, enquanto pacientes com diabetes melito do tipo 1

que no mesmo período não apresentaram boa regulação glicêmica apresentaram neuropatia ao final do estudo. De acordo com esses achados, resultados recentes de nosso grupo evidenciaram que a melhora da glicemia de jejum induzida pelo treinamento físico estava positivamente correlacionada

com aumento da variabilidade da frequência cardíaca em ratos diabéticos treinados⁽⁵⁰⁾.

A sensibilidade dos pressorreceptores é uma excelente medida de função autonômica. Os pressorreceptores estão localizados principalmente na crossa da aorta e no seio carotídeo, e pelo seu alto ganho constituem-se na forma mais importante de controle da pressão arterial em curto prazo, ou seja, momento a momento. Além do controle reflexo da atividade autonômica, os pressorreceptores também exercem controle tônico sobre a atividade simpática (inibição) e parasimpática (estimulação)⁽⁶³⁾. Assim, o comprometimento da função dos pressorreceptores poderia atuar como elemento permissivo ao estabelecimento de alterações primárias de outros mecanismos de controle da função cardiovascular, por não modular adequadamente a atividade tanto simpática como parassimpática. Recentemente, o prejuízo no controle reflexo da circulação comandado pelos pressorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular. Um estudo de La Rovere e colaboradores⁽⁶⁴⁾ demonstrou que indivíduos pós-infarto submetidos a um mês de treinamento físico dinâmico e que melhoravam a sensibilidade dos pressorreceptores após esse período apresentavam mortalidade ao longo de dez anos muito menor que indivíduos não treinados ou treinados que não melhoravam esse reflexo.

Estudos em humanos e em ratos demonstraram que o diabetes melito atenua a sensibilidade dos pressorreceptores^(55, 57, 59, 65). Loimaala e colaboradores⁽⁶⁵⁾ verificaram que o treinamento físico por doze meses atenuou a disfunção barorreflexa em portadores de diabetes melito do tipo 2. Corroborando esses dados em pacientes, recentemente resultados de nosso grupo evidenciaram que o treinamento físico aeróbio por dez semanas em ratos diabéticos normalizou o reflexo pressor-receptor e quimiorreceptor, este último um reflexo autonômico desencadeado por alterações do pH e/ou da pressão de oxigênio e de dióxido de carbono sanguíneos^(59, 66).

Além disso, muitos portadores de diabetes melito do tipo 1, no curso temporal das complicações relacio-

nadas a essa doença, apresentam hipertensão. Em indivíduos hipertensos, o treinamento físico dinâmico promove redução dos níveis pressóricos no período de repouso⁽⁶⁷⁾. Todavia, poucos estudos avaliaram os efeitos do treinamento físico na associação de diabetes melito e hipertensão. Lehmann e colaboradores⁽⁴⁰⁾ demonstraram que pacientes com diabetes melito do tipo 1, limítrofes para hipertensão, submetidos a um programa de exercícios aeróbios por três meses, apresentavam aumento do VO_2 máximo e redução da pressão arterial e da frequência cardíaca, com melhora do perfil lipídico, independentemente de melhora glicêmica.

Anormalidades cardíacas foram observadas em portadores de diabetes melito do tipo 1 relativamente jovens, sem hipertensão ou doença arterial coronariana e aparentemente saudáveis⁽⁶⁸⁾. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é uma alteração comum e precoce no diabetes melito. Seu achado sugere complacência reduzida ou relaxamento prolongado, e relaciona-se a pior desempenho durante exercício físico, mesmo sem ser acompanhada de disfunção sistólica⁽⁶⁹⁾. Estudos realizados em nosso laboratório em corações isolados de ratos com diabetes melito por estreptozotocina demonstraram prejuízo nas derivadas de contração e relaxamento do ventrículo esquerdo, sem alteração da pressão sistólica ventricular em relação a corações de animais normais. O treinamento físico dinâmico reverteu essas disfunções cardíacas, normalizando a função ventricular de corações de ratos diabéticos treinados⁽⁵⁸⁾.

Da mesma forma, disfunção endotelial é uma alteração comum no diabetes melito. O aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética durante o exercício físico aumenta o estresse sobre a parede vascular, induzindo maior liberação de óxido nítrico e, conseqüentemente, vasodilatação. Essa vasodilatação adaptativa do leito muscular é benéfica, uma vez que se contrapõe aos fatores vasoconstritores usualmente presentes na disfunção vascular, podendo ser observada inclusive em longo prazo⁽⁷⁰⁾. Três meses de treinamento físico reduziram os níveis de trombomodulina, um marcador de dano endotelial, em portadores de diabetes melito do tipo 1, e esse efeito foi correlacionado com aumento do consumo de oxigênio nesses pacientes⁽⁷¹⁾. Fuchsjager-Mayrl e colaboradores⁽⁷²⁾ demonstraram que quatro meses de treinamento físico melhoraram o VO_2 máximo e a função endotelial em portadores de diabetes melito do tipo 1 (~20 anos de diabetes melito), sugerindo que esses benefícios em diabéticos, que apresentam considerável risco de desenvolvimento de doença micro e macrovascular, poderiam induzir redução da morbidade e da mortalidade nessa população. Além disso, esses autores comprovaram a importância da continuidade do programa de atividades físicas, já que verificaram que oito semanas

de destreino nesses mesmos pacientes induziram retorno dos efeitos benéficos do condicionamento físico aos valores observados em diabéticos sedentários⁽⁷²⁾.

Possíveis benefícios dos exercícios resistidos

Cabe salientar que os benefícios fisiológicos obtidos por meio do treinamento físico dependem de o componente predominante da atividade física ser estático ou dinâmico. Dessa forma, os dados obtidos em trabalhos com animais e humanos parecem comprovar que indivíduos portadores de diabetes melito do tipo 1 treinados, especialmente com exercícios aeróbios e dinâmicos, tendem a apresentar atenuação das disfunções metabólicas, cardiovasculares e autonômicas após programa de condicionamento^(24, 34, 38, 40, 49, 50, 58, 59). No entanto, os efeitos do uso de exercícios resistidos ou de força sobre as disfunções crônicas do diabetes melito do tipo 1 permanecem pouco esclarecidos. Cronicamente o treinamento físico resistido induz melhoras musculoesqueléticas, como, por exemplo, aumento da força muscular e aumento da densidade óssea em indivíduos normoglicêmicos.

Os estudos iniciais dos benefícios do treinamento físico resistido em indivíduos diabéticos apresentaram resultados positivos. Farrel e colaboradores⁽⁷³⁾ demonstraram que oito semanas de treinamento físico resistido em ratos diabéticos induziram redução da glicemia associada a ganho de massa muscular. Brankston e colaboradores⁽⁷⁴⁾ verificaram que um programa de exercícios resistidos associado a dieta foi mais eficiente que simplesmente a dieta em reduzir a reposição de insulina em mulheres com sobrepeso e diabetes gestacional. Além disso, existem dados na literatura de benefícios do treinamento resistido na ação insulínica em indivíduos intolerantes à glicose⁽⁷⁵⁾, no ganho de massa muscular e na redução da massa gorda⁽⁷⁶⁾, no controle glicêmico^(76, 77) e na redução da pressão arterial⁽⁷⁷⁾ em idosos com diabetes melito do tipo 2. Deve-se ressaltar, no entanto, que não existe um consenso na literatura com relação aos benefícios metabólicos, quanto mais cardiovasculares e autonômicos, dos exercícios resistidos na promoção da saúde em portadores de diabetes melito do tipo 1.

RECOMENDAÇÕES PARA A PRÁTICA DE ATIVIDADES FÍSICAS

Todos os portadores de diabetes melito do tipo 1 devem ser submetidos a história e exame físico, com

especial ênfase na pesquisa das complicações crônicas do diabetes melito. Um teste ergométrico, e se possível ergoespiométrico, é recomendado para todos aqueles diabéticos com mais de 35 anos ou com mais de 25 anos e com diabetes melito do tipo 1 há mais de quinze anos. Pacientes com presença de outro fator de risco para doença arterial coronariana, complicação microvascular, nefropatia, doença vascular periférica e neuropatia tanto periférica como autonômica devem ser cuidadosamente avaliados, conforme recomendações da "American Diabetes Association"⁽¹³⁾.

A hiperglicemia (> 250 mg/dl com cetose ou > 300 mg/dl mesmo sem cetose) ou as glicemias reduzidas (< 100 mg/dl) prévias à atividade física devem ser corrigidas, por representarem fatores de risco para o desenvolvimento de cetose e hipoglicemia, respectivamente. Recomenda-se a ingesta adicional de carboidratos (15 g a 30 g) se os níveis de glicose forem < 100 mg/dl⁽¹³⁾. A hipoglicemia pode ocorrer durante, imediatamente depois ou muitas horas após a atividade física e pode ser evitada. Isso requer que o paciente tenha conhecimento adequado das respostas metabólicas e hormonais à atividade física e capacidade de autogerência de sua glicemia. Nos pacientes com diabetes melito do tipo 1 deve ser dada ênfase a ajustes da terapêutica de reposição de insulina, para que esses indivíduos possam participar com segurança de atividades físicas usuais na sua idade⁽¹³⁾. Programas educacionais são extremamente importantes para portadores de diabetes melito do tipo 1 para que estes possam realizar o manejo de seus níveis glicêmicos⁽¹³⁾. Rabasa-Lhoret e colaboradores⁽⁷⁸⁾ avaliaram a adequada redução da dose de insulina pré-refeição (25% a 100%) para exercícios realizados em diferentes intensidades (25%, 50% e 75% VO₂ máximo) e durações (30 minutos e 60 minutos) no período pós-prandial em pacientes diabéticos portadores de diabetes melito do tipo 1, sugerindo parâmetros de redução da reposição insulínica a fim de evitar hipoglicemia durante o exercício nesses indivíduos. Todavia, ajustes na reposição de insulina devem sempre ser realizados segundo prescrição médica. A atividade física deve ser realizada pelo menos uma hora após a reposição de insulina, evitando, assim, que esta seja absorvida muito rapidamente ou seu pico máximo de ação, situações que poderiam induzir hipoglicemia^(13, 14). Em exercícios prolongados de intensidade leve a moderada recomenda-se a ingestão de carboidratos durante (10 g a 15 g a cada 30 minutos) e/ou após a sessão para evitar a hipoglicemia. Outras recomendações úteis para evitar a hipoglicemia, além de redução da reposição de insulina, tempo de aplicação pré-exercício e ingesta de carboidratos, são que o indivíduo diabético se exercite com um parceiro e que tenha conhecimento dos sintomas da hipo e da hiperglicemia, sabendo inclusive

como proceder nessas situações^(13, 14, 79).

Alguns cuidados devem ser tomados em pacientes com neuropatia e retinopatia, como, por exemplo, uso de sapatos adequados, cuidados com a higiene dos pés, e evitar a realização de exercícios em ambientes muito quentes e a prática de exercícios

os que mudem muito rapidamente de posição ou que elevem muito a pressão arterial^(13, 14).

Além disso, em indivíduos diabéticos e hipertensos recomenda-se o controle estrito da pressão arterial. A pressão arterial sistólica deverá ser mantida abaixo de 130 mmHg e a pressão arterial diastólica, inferior a 80 mmHg. A hipertensão moderada a grave (sistólica \geq 160 mmHg ou diastólica \geq 100 mmHg) deve ser controlada antes do início de programa de exercícios físicos^(13, 79).

PRESCRIÇÃO DE ATIVIDADE FÍSICA

Revisões recentes têm focado a prescrição científica e segura de atividade física para portadores de diabetes melito do tipo 1, devendo ser consultadas e seguidas^(13, 14, 80). Todos os níveis de atividade física, incluindo atividades de lazer, esportes recreacionais e competitivos/alto desempenho, podem ser realizados por sujeitos com diabetes melito do tipo 1 sem complicações e com bom controle glicêmico⁽¹³⁾.

Conforme o "American College of Sports Medicine"⁽⁷⁹⁾, dentro da rotina de exercícios para os indivíduos diabéticos devem fazer parte três grupos de exercícios: exercícios aeróbios, exercícios resistidos e exercícios de flexibilidade. Exercícios aeróbios devem ser realizados três a cinco vezes por semana por 20 a 60 minutos a 40%-85% do VO_2 máximo ou a 55%-90% da frequência cardíaca máxima. O treinamento resistido pode ser realizado com a utilização de pesos livres, aparelhos com carga, elásticos, halteres e materiais adaptados, como sacos de areia e bastões de madeira. Colberg e Swain⁽¹⁴⁾ recomendam que os exercícios resistidos devem incluir pelo menos 8 a 10 exercícios diferentes, usando grandes grupos musculares com a frequência de duas a três vezes por semana. Todavia, especial atenção deve ser dada à prescrição de exercícios resistidos em portadores de diabetes melito do tipo 1 com complicações crônicas da doença como hipertensão. Nesses indivíduos, o exercício resistido deve ser prescrito em intensidade baixa-moderada (~40% da carga voluntária máxima), com aumento do número

de repetições, porém sem que seja atingida a exaustão, ou seja, até uma fadiga moderada. Recomenda-se que também seja levado em consideração o cansaço físico subjetivo durante os exercícios aeróbios e resistidos, devendo este permanecer entre ligeiramente cansativo e cansativo. Os exercícios de flexibilidade devem ser incorporados à rotina de exercícios com uma frequência de duas a três vezes por semana para minimizar o prejuízo na flexibilidade decorrente da glicosilação de várias estruturas articulares. Além disso, exercícios de alongamento (5 a 10 minutos) devem ser realizados em todos os dias das sessões de treinamento, no aquecimento ou no pós-sessão. Por fim, aquecimento e relaxamento são recomendados independentemente do tipo de atividade realizada, consistindo de 5 a 10 minutos de atividades aeróbias de baixa intensidade^(14, 79).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a prevalência do diabetes melito do tipo 1 ser muito menor que a do diabetes melito do tipo 2, deve-se ressaltar que essa afecção é normalmente diagnosticada nas primeiras décadas de vida, obrigando o indivíduo a iniciar a insulino-terapia diária e a conviver com esse tratamento e os sintomas dessa doença por toda a vida. Nas crianças e nos adolescentes diabéticos, a aderência ao tratamento, com base não só na reposição de insulina mas também em cuidados alimentares e programas de atividade física, depende da educação desse indivíduo por uma equipe multidisciplinar, e visa ao equilíbrio tanto físico como psíquico e social do diabético. Apesar de normalmente não melhorar o controle glicêmico, a atividade física regular é recomendada para pacientes com diabetes melito do tipo 1 em razão de seus vários efeitos benéficos sobre o controle metabólico e sobre o risco cardiovascular, além de seu papel importante na prevenção das complicações crônicas das doenças. Somado a isso, o baixo custo, a natureza não-farmacológica e os benefícios psicossociais de uma vida menos sedentária e mais integrada ao grupo de convivência aumentam ainda mais o apelo da terapêutica por meio do exercício físico. Todavia, para que esses benefícios sejam alcançados deve-se respeitar a individualidade biológica do paciente e seguir as recomendações em termos de avaliação, acompanhamento e prescrição de exercícios físicos. Por fim, é importante ressaltar que o desafio atual consiste no desenvolvimento e na aplicação de estratégias que permitam que portadores de diabetes melito do tipo 1 participem de maneira segura e agradável de atividades físicas regulares que sejam condizentes com seus estilos de vida e cultura.

EXERCISE AND TYPE 1 DIABETES

KÁTIA DE ANGELIS, DEMILTO YAMAGUCHI DA PUREZA,
LUCINAR JUPIR FORNER FLORES, MARIA CLÁUDIA IRIGOYEN

Regular exercise, associated with insulin-therapy and diet, is considered to be an important approach in the treatment plan for type 1 diabetes. Clinical and experimental studies have showed the benefits of exercise training in type 1 diabetics, seen as improvement in insulin sensitivity and lipid profile, a reduction in levels required for insulin replacement and an attenuation of autonomic and cardiovascular dysfunction. This paper presents material on the physiological responses to acute and chronic exercise in type 1 diabetics and provides recommendation on diabetic treatment as related to level of physical activity.

Key words: type 1 diabetes, exercise, metabolic profile, cardiovascular dysfunction, autonomic dysfunction.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2005;6 Supl A:7-20)
RSCESP (72594)-1568

REFERÊNCIAS

1. The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:S4-S19.
2. Diabetes Epidemiology Research International Group Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1988;37(8):1113-9.
3. Ferreira SR, Franco LJ, Vivolo MA, Negrato CA, Simoes AC, Ventureli CR. Population based incidence of IDDM in the State of São Paulo, Brazil. *Diabetes Care*. 1993;135:803-16.
4. Bolue NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001;286:1218-27.
5. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1987;59:750-5.
6. Rollo J. Cases of diabetes mellitus: with the results of the trials of certain acids and other substances in the cure of the lues venerea. 2nd ed. London: Dilly; 1798.
7. Joslin EP, Root HF, White P, Marble A. In: The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1935.
8. Galbo H, Gollnick PD. Hormonal changes during and after exercise. *Med Sport Sci*. 1984;17:97-110.
9. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*. 1998;49:235-61.
10. Merrill GF, Kurth EJ, Hardie DG, Winder WW. AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle. *Am J Physiol*. 1997;273:E1107-E1112.
11. Wallberg-Henriksson H, Holloszy JO. Contractile activity increases glucose uptake by muscle in severely diabetic rats. *J Appl Physiol*. 1984;57:1045-9.
12. Peltoniemi P, Yki-Jarvinen H, Oikonen V, Oksanen A, Takala TO, Ronnema T, et al. Resistance to exercise-induced increase in glucose uptake during hyperinsulinemia in insulin-resistant skeletal muscle of patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(6):1371-4.
13. American Diabetes Association. Physical Activi-

- ty/Exercise and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27: S58-62.
14. Colberg SR, Swain DP. Exercise and diabetes control. *Phys Sports Méd*. 2000;28(4):1-18.
15. Kemmer FW, Berger M. Exercise and diabetes mellitus: physical activity as a part of daily life and its role in the treatment of diabetic patients. *Int J Sports Med*. 1983;4:77-88.
16. Poortmans JR, Saerens P, Edelman R, Vertongen F, Dorchy H. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type I diabetic adolescents. *Int J Sports Med*. 1986;7:232-5.
17. Young JL, Pendergast DR, Steinbach J. Oxygen transport and peripheral microcirculation in long-term diabetes. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991;196:61-8.
18. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Changes in skeletal muscle contractile properties in streptozocin-induced diabetic rats and role of polyol pathway and hypoinsulinemia. *Diabetes*. 1990;39(4):460-5.
19. De Angelis K, Senna S, Irigoyen MC, Cestari IA. Diabetes-induced alterations in latissimus dorsi muscle properties impair effectiveness of dynamic cardiomyoplasty in rats. *Artif Organs*. 2004;28(4):326-31.
20. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care*. 1990;13:1039-43.
21. Mandroukas K, Krotkiewski M, Holm G, Stromblad G, Grimby G, Lithell H, et al. Muscle adaptations and glucose control after physical training in insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Physiol*. 1986;6:39-52.
22. Schaan BD, Maeda CY, Timm HB, Medeiros S, Moraes RS, Ferlin E, et al. Time course of changes in heart rate and blood pressure variability in streptozotocin-induced diabetic rats treated with insulin. *Braz J Med Biol Res*. 1997;30:1081-6.
23. De Angelis K, Schaan BD, Maeda CY, Dall'Ago P, Wichi RB, Irigoyen MC. Cardiovascular control in experimental diabetes. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(9):1091-100.
24. Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1): 206-14.
25. Jesen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia*. 1987;30:144-8.
26. Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev*. 1999;27:1-35.
27. De Angelis KL, Cestari IA, Barp J, Dall'Ago P, Fernandes TG, Bittencourt PI, et al. Oxidative stress in the latissimus dorsi muscle of diabetic rats. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(11):1363-8.
28. Crowther GJ, Milstein JM, Jubrias SA, Kushmerick MJ, Gronka RK, Conley KE. Altered energetic properties in skeletal muscle of men with well-controlled insulin-dependent (type 1) diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(4):E655-62.
29. Feldt-Rasmussen B, Baker L, Deckert T. Exercise as a provocative test in early renal disease in type 1 (insulin-dependent) diabetes: albuminuria, systemic and renal haemodynamic responses. *Diabetologia*. 1985;28:389-96.
30. Lane JT, Ford TC, Larson LR, Chambers WA, Lane PH. Acute effects of different intensities of exercise in normoalbuminuric/normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):28-32.
31. Christensen C. Abnormal albuminuria and blood pressure rise in incipient diabetic nephropathy induced by exercise. *Kidney Int*. 1984;25:819-23.
32. Zinman B, Zunica-Guajarno S, Kelly D. Comparison of the acute and long term effects of exercise on glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1984;7:515-9.
33. Schneider SH, Morgado A. Effects of fitness and physical training on carbohydrate metabolism and associated cardiovascular risk factors in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1995;3:378-407.
34. Raile K, Kapellen T, Schweiger A, Hunkert F, Nitzschmann U, Dost A, et al. Physical activity and competitive sports in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1904-5.
35. Mosher PE, Nash MS, Perry AC, LaPerriere AR, Goldberg RB. Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Phys Med*

- Rehab. 1998;79:652-7.
36. De Fronzo RA, Hender R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1982;31:795-801.
37. Sosenko JM, Breslow JL, Miettinen OS, Gabbay KH. Hyperglycemia and plasma lipid levels. A prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med*. 1980;302:650-4.
38. Khawali C, Andriolo A, Ferreira SRG. Benefícios da atividade física no perfil lipídico de pacientes com diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(1).
39. Torres-Tamayo M, Perez-Pasten LE, Barron-Uribe C, Hermida-Gutierrez I, Zamora-Gonzalez J, Cardoso-Saldana G, et al. Improved metabolic control does not change plasma lipoprotein(a) levels in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 1998;29(4):307-12.
40. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinass GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care*. 1997;20(10):1603-11.
41. Austin A, Warty V, Janosky J, Arslanian S. The relationship of physical fitness to lipid and lipoprotein (a) levels in adolescents with IDDM. *Diabetes Care*. 1993;2:421-5.
42. Lahdenperä S, Groop PH, Tilly-Kiesi M, Kaasi T. LDL subclasses in IDDM patients: relation to diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1994;37:681-8.
43. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Screening and Management of Microalbuminuria in Patients with Diabetes Mellitus: Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1995;25:107-12.
44. McKenna F, Thompson C. Microalbuminuria: a marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Scott Med J*. 1997;42:99-104.
45. Keane WK. Lipids and the kidney. *Kidney Int*. 1994;46:910-20.
46. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19:257-67.
47. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Hypertension, hyperlipidemia and microalbuminuria. *Contrib Nephrol*. 1997;120:10-21.
48. De Angelis KL, Oliveira AR, Werner A, Bock P, Bello-Klein A, Fernandes TG, et al. Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt 2):767-71.
49. Albright AL, Mahan JD, Ward KM, Sherman WM, Roehrig KL, Kirby TE. Diabetic nephropathy in an aerobically trained rat model of diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(9):1270-7.
50. Rogow A, Jorge L, Pureza DY, Flores LJF, De Angelis K. Treinamento físico induz redução da glicemia associada à melhora hemodinâmica em ratos diabéticos. In: XXVII Simpósio Internacional de Ciências do Esporte, 2004, São Paulo. *Atividade Física: da ciência básica para ação efetiva*, 2004. p. 82.
51. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH, Ball D, Koufaki P, Karatzaferi C, et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1854-61.
52. Deleghiannis A. Cardiac adaptations following exercise training in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2004;Suppl 1:S39-S45.
53. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1014-9.
54. Lawson ML, Gertsein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999;22(2):B35-B39.
55. Dall'Ago P, Fernandes TG, Machado UF, Bello AA, Irigoyen MC. Baroreflex and chemoreflex dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res*. 1997;30(1):119-24.
56. Maeda CY, Fernandes TG, Timm HB, Irigoyen MC. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. *Hypertension*. 1995;26(6)[part 2]:1000-4.
57. Maeda CY, Fernandes TG, Lulhier F, Irigoyen MC. Streptozotocin diabetes modifies arterial pressure and baroreflex sensitivity in rats. *Braz J Med Biol Res*. 1995;28:497-501.
58. De Angelis KL, Oliveira AR, Dall'Ago P, Peixoto LR, Gadonski G, Lacchini S, et al. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction.

- tion in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:635-41.
59. De Angelis K, Harthmann AD, Parente Costa L, Krieger EM, Irigoyen MC. Improvement of circulation control in trained diabetic rats: role of baroreflex sensitivity and blood flow distribution. *Hypertension.* 2002;40(3):407.
60. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med.* 1992;9(2):166-75.
61. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med.* 1991;79(290):495-502.
62. Larsen JR, Sjoholm H, Berg TJ, Sandvik L, Brekke M, Hanssen KF, et al. Eighteen years of fair glycaemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(4):963-6.
63. Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, Michelini LC. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2003;13(1):20-45.
64. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;20;106(8):945-9.
65. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(7):1837-42.
66. De Angelis K, Harthmann AD, Krieger EM, Irigoyen MC. Exercise training improves arterial chemoreflex in control and diabetic rats. *Circulation.* 2004;18(17):IV184-5.
67. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):493-503.
68. Mustonen JN, Uusitupa MI, Tahvanainen K, Talwar S, Laakso M, Lansimies E, et al. Impaired left ventricular systolic function during exercise in middle-aged insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetic subjects without clinically evident cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1988;62:1273-9.
69. Uusitupa MI, Mustonen NJ, Airaksinen KE. Diabetic heart muscle disease. *Ann Med.* 1990;22:377-86.
70. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1999;100:1194-202.
71. Rigla M, Sanchez-Quesada JL, Ordonez-Llanos J, Prat T, Caixas A, Jorba O, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patient. *Metabolism.* 2000;49(5):640-7.
72. Fuchsjager-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M, Nuhr MJ, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1795-801.
73. Farrell PA, Fedele MJ, Hernandez J, Fluckey JD, Miller JL 3rd, Lang CH, et al. Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in response to chronic resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1999;87(3):1075-82.
74. Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):188-93.
75. Eriksson J, Tuominen J, Valle T, Sundberg S, Soivajarvi A, Lindholm H, et al. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res.* 1998;30:37-41.
76. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycaemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1729-36.
77. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycaemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:2335-41.
78. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for Premeal Insulin Dose Reduction for Postprandial Exercise of Different In-

tensities and Durations in Type 1 Diabetic Subjects Treated Intensively With a Basal-Bolus Insulin Regimen (Ultralente-Lispro). *Diabetes Care*. 2001;24(4):625-30.

79. American College of Sports Medicine. *Diretrizes do ACSM para os Testes de Esforço e sua Prescrição*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

80. Kokkinos PF, Narayan P, Papademetriou V. Exercise as hypertension therapy. *Cardiol Clin*. 2001;19:507-16.