

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**EFEITOS AGUDOS E SUBAGUDOS DO EXERCÍCIO FÍSICO
AERÓBICO E AERÓBICO/RESISTIDO EM PACIENTES COM DIABETES
TIPO 2 AVALIADOS ATRAVÉS DO SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO
CONTÍNUA DE GLICOSE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FRANCIELE RAMOS FIGUEIRA

PORTO ALEGRE, MARÇO 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**EFEITOS AGUDOS E SUBAGUDOS DO EXERCÍCIO FÍSICO
AERÓBICO E AERÓBICO/RESISTIDO EM PACIENTES COM DIABETES
TIPO 2 AVALIADOS ATRAVÉS DO SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO
CONTÍNUA DE GLICOSE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FRANCIELE RAMOS FIGUEIRA

ORIENTADORA: PROFA. DRA. BEATRIZ D'AGORD SCHAAN

CO-ORIENTAÇÃO: PROF. DR. JORGE PINTO RIBEIRO

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas: Endocrinologia da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Endocrinologia.

PORTO ALEGRE, MARÇO 2011.

DEDICATÓRIA

Dedico essa conquista a minha família, minhas irmãs Glauci e Graciela pelo carinho e por estarem sempre me incentivando e ajudando quando precisei e principalmente a minha mãe, que sem ela certamente não chegaria a lugar algum, obrigada por apostar nas minhas idéias e por acreditar que elas possam dar certo.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho se deve a importante presença das pessoas à quem aqui devoto a minha gratidão, por estarem presente nesta etapa da minha vida.

Agradeço a minha orientadora Professora Beatriz Schaan, que a cada encontro pude aprender algo, que constantemente mostrou preocupação com minha formação durante estes dois anos, trabalhando as minhas dificuldades como pesquisadora e me estimulando a me atualizar constantemente, se hoje uma imensa vontade de seguir na pesquisa existe em mim, devo isso a ela.

Ao meu co-orientador Professor Jorge Pinto Ribeiro, por me receber no Laboratório de Fisiopatologia do Exercício e se mostrar sempre disponível quando eu o procurei. Poder conviver e contar com a sua experiência durante o mestrado contribuiu para que minha formação ficasse ainda mais rica.

Ao Professor Ricardo Stein que foi a primeira pessoa que tive contato no Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, que mesmo não me conhecendo me deu a chance de estar aqui hoje, acreditando na minha vontade de crescer e com isso, me deixando próxima de pesquisadores e professores que hoje fazem parte da conclusão desta etapa da minha vida. Obrigada professor por ser sempre receptivo, amigo e acima de tudo, por me inserir no grupo de pesquisa do LaFiEx.

Aos colegas Daniel Umpierre e Ana Paula Correa por me ajudarem na etapa final do mestrado, mais que colegas, amigos que pude contar sempre que precisei.

Ao colega Gustavo Waclawovsky que desde a graduação vem me acompanhando em projetos e estudos. Obrigada por abrir mão dos teus compromissos para me ajudar durante as coletas e por ser um grande amigo.

Aos alunos de iniciação científica Pedro Tetelbom e Nicoli Henn, por estarem sempre empenhados a trabalhar na pesquisa e por terem contribuído para que este

projeto fosse concluído.

A todos os colegas do LaFiEx que estiveram sempre me incentivando e me ajudando quando precisei, por me permitirem aprender com cada um em suas diferentes áreas e por demonstrarem um carinho enorme por mim que hoje me permite dizer que construí grandes amizades.

Agradeço à Deus, por mais essa conquista em minha vida e por me permitir evoluir cada vez mais.

Muito Obrigada!

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	07
Lista de tabelas e figuras.....	08
Revisão de Literatura.....	09
Justificativa.....	21
Objetivo Geral.....	23
Objetivos Específicos.....	23
Referências Bibliográficas.....	24
Artigo 1: Nome do artigo.....	33
Abstract.....	34
Introdução.....	36
Pacientes e Métodos.....	37
Resultados.....	41
Discussão.....	43
Conclusão.....	45
Referências Bibliográficas.....	46
Artigo 2: Nome do artigo.....	55
Abstract.....	56
Introdução.....	57
Pacientes e Métodos.....	57
Resultados.....	59
Conclusão.....	59
Referências Bibliográficas.....	60
Conclusão dos artigos.....	64

LISTAS DE ABREVIATURAS

DM – Diabetes Mellitus

DMT1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DMT2 – Diabetes Mellitus tipo 2

CGMS - Sistema de monitorização contínua de glicose

AER- Exercício Aeróbico

COMB- Exercício Aeróbico + Exercício Resistido

GW2B - GlucoWatch G2 biographer

HbA1c – Hemoglobina glicada

RD – Retinopatia diabética

AGEs - Produtos avançados da glicação não-enzimática

PGF_{2α} – Excreção urinária de prostaglandina F_{2α}

LISTAS DE TABELAS E FIGURAS

ARTIGO 1

Tabela 1. Baseline characteristics of the patients studied.....51

Tabela 2. Characteristics at baseline and after exercise.....52

Figura 1. 24-h glucose levels (CGMS), detailed on the first 6h after exercise in AER and COMB (Panel A) two type exercise (Aerobic an aerobic/resistance) mean \pm SEM of the glucose concentrations for baseline using CGMS and a detailed of the first 6h after exercise. Panel B; is similar to panel A, but shows area under the glucose response curve (P = 0.335).....53

Figura 2. Glucose variability evaluated by the glucose variance after AER or COMB exercise (Panel A, n = 14); after exercise (AER and COMB, Panel B, n = 28) and evaluated by the coefficient of variation after AER or COMB exercise (Panel C, n = 14) and after exercise (AER and COMB, Panel D, n = 28).....54

ARTIGO 2

Figura 1. Scattergram plots of the association between finger-stick blood glucose and CGMS blood glucose during daily activities (panel A), during AE session (panel C), and aerobic plus resistance exercise session (panel E). Bland–Altman plots limits of agreement between finger-stick glycemia and CGMS glucose values during daily activities (panel B), during AE session (panel D), and aerobic plus resistance exercise session (panel F).....63

REVISÃO DE LITERATURA

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica com elevado impacto individual e coletivo em termos de morbidade e mortalidade. O DM do tipo 2 (DMT2) é caracterizado por resistência à insulina e deficiente secreção deste hormônio pelo pâncreas (2). No Brasil, os dados do estudo multicêntrico sobre a prevalência de DM demonstraram uma prevalência de 7,6% na população de 39 a 69 anos (29) enquanto que dados recentes em nosso Estado indicam valores de 12,4% (44). Atualmente 285 milhões de pessoas apresentam DM no mundo e estima-se que o número de indivíduos diabéticos deverá aumentar para 439 milhões de adultos até 2030 (46).

As manifestações clínicas do DM em longo prazo decorrem de alterações micro e macrovasculares que levam à disfunção, dano ou falência de vários órgãos (9). Entre as complicações crônicas macrovasculares frequentes estão a cardiopatia isquêmica, a doença vascular periférica e o acidente vascular cerebral. As complicações crônicas microvasculares são representadas pela nefropatia, retinopatia diabética (RD), neuropatia sensitiva distal, que também apresentam uma alta incidência nesta população (47). Sendo a hiperglicemia o fator de risco mais importante para o desenvolvimento das complicações crônicas do DM, causando danos funcionais em tecidos alvos, sem sintomas clínicos, podendo estar presente por vários anos anteriormente ao seu diagnóstico (2).

O tratamento destes pacientes tem como objetivo diminuir sintomas associados à doença, prevenir complicações agudas e crônicas e reduzir sua taxa de mortalidade. Para tanto, utilizam-se medidas não-farmacológicas (dieta e exercício físico) e farmacológicas (fármacos antiobesidade, antidiabéticos orais e insulino-terapia). Sabe-se que a redução da glicemia para valores próximos de 160-200 mg/dl é capaz de

tornar o paciente assintomático, porém ensaios clínicos randomizados (23,35,45,54,55) mostraram ser este um alvo insuficiente para prevenção de complicações crônicas e mortalidade associadas à doença. Para evitar tais desfechos é necessário reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) a níveis inferiores a 7,0% (23,45,55). Uma intervenção multifatorial, incluindo, além do controle glicêmico, controle pressórico, cessação do fumo, uso de ácido acetilsalicílico e fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina e exercício físico foi mais eficaz em reduzir esses desfechos (19).

Vários mecanismos moleculares têm sido implicados na gênese das complicações crônicas do DM, os quais decorrem primariamente da hiperglicemia crônica característica da doença (23,45,55). A hiperglicemia é a causa inicial do dano tecidual que ocorre no DM, embora haja influências genéticas e de susceptibilidade de cada indivíduo ao seu desenvolvimento. O dano tecidual se dá sobre células particularmente sensíveis à hiperglicemia, por serem elas especificamente incapazes de reduzir o transporte de glicose para o seu interior, de forma que o excesso de glicose circulante é transportado para o interior dessas células. São 4 os principais mecanismos através dos quais a hiperglicemia determina as complicações do DM: 1) Aumento do fluxo pela via dos polióis; 2) Aumento intracelular de produtos avançados da glicação não enzimática (AGEs); 3) Ativação da via da PKC e 4) Aumento da atividade da via das hexosaminas. Estes mecanismos foram recentemente agregados numa teoria unificadora, em que o resultado final comum é o aumento de produção de superóxido pela cadeia de elétrons da mitocôndria (7). No entanto, recentemente tem sido questionada a possibilidade de, mesmo em vigência de bom controle do DM, poder ocorrer também aumento de radicais livres, o que poderia se relacionar a picos

hiperglicêmicos não identificados quando se avalia o controle do DM apenas pela HbA1c (8,32).

Conforme descrito acima, o aumento do metabolismo da glicose decorrente da hiperglicemia no DM está associado à formação aumentada de radicais livres, podendo resultar em dano tecidual e na produção de compostos tóxicos ou danosos aos tecidos. Isso se deve ao um desequilíbrio entre os sistemas pro-oxidantes e anti-oxidantes, de maneira que os primeiros sejam predominantes, ou seja, o organismo encontra-se sob estresse oxidativo aumentado (8).

Estudos “in vitro” demonstraram que condições intermitentes de glicose elevada podem levar a célula endotelial vascular à apoptose pela superprodução de superóxido em nível mitocondrial (39,41) e estas alterações estão implicadas na gênese das complicações do DM (7). Em pacientes com DM2 que apresentavam um controle glicêmico inadequado, foi avaliada a excreção urinária de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), um indicador de produção de derivados de radicais livres. Também foram avaliados glicemia de jejum, HbA1c e as flutuações da glicose, identificadas através de um sistema de monitorização contínua de glicose (CGMS). Nos pacientes com DM os níveis de $PGF_{2\alpha}$ foram 4 vezes maiores naqueles com maior variabilidade glicêmica comparados com pacientes com menor variabilidade glicêmica, independente da HbA1c. Nesses pacientes houve uma correlação linear entre o aumento da produção de radicais livres e a magnitude das flutuações da glicose. No entanto, não houve correlação entre a produção de radicais livres e a média da glicemia de 24 horas, glicemia de jejum e HbA1c. Os níveis deste indicador foram quase duas vezes maiores em pacientes com DM em comparação com níveis de indivíduos sem DM. Além disso, a variabilidade glicêmica aguda foi um forte preditor da produção total de

radicais livres, o que não foi encontrado quando se analisou a área sobre a curva do nível de glicemia pós-prandial (32).

Portanto, analisar a variabilidade glicêmica pode ser uma forma de analisar a real situação do paciente, fazer os ajustes adequados da terapia e proporcionar um controle glicêmico melhor. Na década de 80, um dos grandes avanços quanto ao controle glicêmico do DM foi a medida de glicemia capilar, realizada com amostras coletadas em ponta de dedo, hoje considerada indispensável no acompanhamento do tratamento do DM. No entanto, a glicemia capilar fornece apenas dados intermitentes, não permitindo visualização completa do perfil glicêmico. A auto-monitorização da glicemia pode ser um caminho para reduzir as complicações do DM, como se observou em metanálise conduzida por Sarol et al (43) onde pacientes com DM2 tiveram uma redução de HbA_{1c} de 0,4% realizando auto-monitorização da glicemia.

Já o CGMS, que consiste de um sensor instalado no tecido subcutâneo, permite registrar glicemias ao longo de no mínimo três dias de maneira ininterrupta. Este método pode auxiliar no monitoramento de pacientes, especialmente em condições clínicas que cursam com oscilações dos níveis de glicemia, permitindo que um profissional especializado possa adequar melhor a terapêutica idealizando melhor controle glicêmico (4). A medida da glicemia ocorre com base na reação eletroquímica da enzima glicose-oxidase encontrada no sensor, com a glicose do fluido intersticial. São identificados valores de 40 a 400mg/dl, captados a cada 10 segundos, com o registro da média desses valores a cada 5 minutos, em um total de 288 medidas ao dia. Esses dados são enviados para uma base que faz a análise gráfica e estatística dos valores obtidos produzindo relatório das informações (38,28).

Quando comparado com as medidas convencionais de glicemia, o CGMS provê maior conhecimento da direção, magnitude, duração e frequência das flutuações

da glicemia (42). A diferença média absoluta entre o que é avaliado pelo sensor e pelas medidas usuais de glicemia é de 1.3 a 2.6 mmol/L, refletindo o atraso biológico que ocorre entre as concentrações de glicose no interstício e plasma. A sensibilidade e especificidade do CGMS para detectar episódios hipoglicêmicos (<55 mg/dl) mostraram que o CGMS identifica corretamente 33% destes eventos e 96% fora da faixa de hipoglicemia (21). Este método também é capaz de avaliar a variabilidade glicêmica (32). No entanto, há dados que questionam esta precisão quando avaliados em indivíduos saudáveis. Estudo realizado com crianças não-diabéticas foi realizado para avaliar a acurácia de dois métodos de monitorização contínua de glicose, CGMS e GlucoWatch G2 Biographer (GW2B) e foram comparados dois períodos de medidas de glicose (23:00-6:00hs e das 6:30-10:30hs). O GW2B registrou 286 valores de medidas no período noturno e 201 no período diurno e o CGMS 307 noturnos e 361 diurnos. Estes valores foram comparados com uma medida de referência obtida 1h após a instalação do sensor através de glicose plasmática. Este estudo mostrou que existe uma diferença de 30-42% entre os dois métodos, GW2B e CGMS, respectivamente, em relação a medida de referência, além de não identificar episódios hipoglicêmicos nesta população (31).

Recentemente foi publicado um ensaio clínico randomizado em que 322 pacientes com DM tipo 1 (DMT1) foram divididos para avaliação periódica quanto ao controle glicêmico com CGMS vs. sem esta intervenção. Os resultados mostraram que agregar este tipo de monitorização foi benéfico em atingir menores níveis de HbA1c apenas em pacientes com mais de 25 anos de idade (52). No entanto, não foi possível avaliar se este benefício se reflete em menos complicações crônicas da doença, já que o estudo foi de curta duração (26 semanas) e também não foi avaliada a variabilidade glicêmica como potencial causador da melhora observada.

Em estudo realizado em gestantes com DMT1 que foram monitoradas pelo CGMS, foi realizada uma tentativa de ajustar a dose de insulina pelos dados de variabilidade glicêmica obtidos. Observou-se que a variabilidade glicêmica era alta e que somente dois dias de monitorização contínua de glicose não foram suficientes para obter o ajuste desejado. Embora com resultados negativos, os autores sugerem que medições contínuas de glicose em pacientes com a variabilidade glicêmica alta poderiam ser úteis para aumentar a conscientização desses pacientes sobre tais variações, eventualmente sendo úteis na exploração de razões específicas para os padrões de variabilidade elevada do dia-a-dia (25).

Além das situações acima descritas, a monitorização com CGMS tem sido utilizada em outras situações que podem provocar oscilações nos níveis glicêmicos, tais como a atividade física ou treinamento físico (13). Porém, episódios de hipoglicemia e hiperglicemia foram pouco explorados na fase aguda e subaguda do exercício.

Exercício físico no diabetes mellitus

Considerando-se as alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento do DMT2 acima descritas, sabe-se que aumento de atividade física associada à dieta alimentar são medidas úteis na prevenção (26), enquanto que exercício físico regular aeróbico, resistido ou combinado é capaz de reduzir a HbA1c nos pacientes com diagnóstico firmado (6,50,53).

Portanto, para falarmos de exercício físico é importante fazermos as definições de alguns termos abordados neste estudo. O exercício aeróbico refere-se a atividades como caminhar ou movimentar-se com um movimento contínuo, repetitivo de grandes grupos musculares por pelo menos 10 minutos a uma hora, enquanto que o exercício

de resistência refere-se a atividades tais como levantamento de peso, uso de força muscular para mover um peso ou trabalhar contra uma carga de resistência (49).

Em indivíduos saudáveis, durante a realização do exercício físico ocorrem várias respostas fisiológicas cardiovasculares e metabólicas adaptativas. A contração muscular aumenta a captação glicose sanguínea e esse aumento é maior nas intensidades superiores a 50% do $VO_{2máx}$ (16). A magnitude desse aumento de captação da glicose muscular é influenciada por ambos, intensidade e duração do exercício físico e a energia para este aumento de consumo provém de estoques musculares de glicogênio, triglicerídeos, ácidos graxos livres e de glicose de origem hepática (51). A prática de exercícios físicos regulares também traz uma série de benefícios, tais como a melhora da qualidade de vida (33), redução do risco cardiovascular, de acidente vascular cerebral, do desenvolvimento de hipertensão arterial, DMT2, osteoporose, obesidade, câncer de cólon, câncer de mama, ansiedade e depressão (22).

Considerando-se a atividade física, um ensaio clínico randomizado multicêntrico com seguimento de 4 anos foi realizado com 5.145 indivíduos com DMT2 e sobrepeso ou obesidade (59,5% mulheres, 58,7 anos em média). Foram avaliados os efeitos de uma intervenção intensiva no estilo de vida com modificações na dieta associada à prescrição de 175 min de atividade física distribuídos ao longo da semana, mantendo intensidade de caminhada, enquanto que o grupo controle era avaliado 3 vezes ao ano para recomendações de dieta, atividade física e apoio social usuais. Observou-se que os participantes do grupo intervenção mantiveram melhorias superiores ao grupo controle em relação a peso, condicionamento físico, níveis de HbA1c, níveis de pressão arterial sistólica e colesterol HDL (58). É importante ressaltar que apenas o aconselhamento para aumentar a atividade física mostra-se bem

sucedido em alcançar a quantidade recomendada de atividade atualmente, mas não é suficiente para alcançar um bom controle metabólico se não existir uma aderência ao exercício físico regular (36,4).

Com o objetivo de alcançar todos os benefícios que o exercício físico pode trazer, metabólicos (um melhor controle glicêmico) ou não, a Associação Americana de Diabetes recomenda a prática de pelo menos 150 minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada (50-70% da frequência cardíaca máxima), distribuídos ao longo da semana, evitando mais do que 2 dias consecutivos sem atividade. Na ausência de contra-indicações, deve ser encorajada a prática de exercício de resistência 3 vezes por semana, nos principais grupos musculares (3).

Nos pacientes com DMT2 a atividade física regular melhora a sensibilidade à insulina prejudicada pela doença de base, auxiliando na obtenção de melhor controle glicêmico, efeito não mediado pela perda de peso (15). Mesmo o exercício físico mostrando ser um forte aliado no tratamento do DM, um estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que somente um total de 39% dos adultos com DM eram fisicamente ativos vs. 58% dos adultos sem DM. A proporção de adultos ativos sem DM diminuiu conforme o número de fatores de risco aumentado, até cair a taxas similares às das pessoas com DM (34).

O efeito agudo do exercício físico varia de acordo com a sua intensidade. No exercício aeróbico, mesmo uma sessão de intensidade moderada pode reduzir a glicemia e melhorar a ação da insulina. Em pacientes com DMT2 não usuário de insulina, o risco de hipoglicemia induzida pelo exercício físico é mínimo (15). Em exercícios físicos muito intensos, níveis plasmáticos de catecolaminas podem subir e conduzir a um aumento de produção de glicose, resultando numa hiperglicemia que pode persistir de 1-2h (30). O efeito de maior sensibilidade à insulina induzido por

uma única sessão de exercício físico aeróbico pode durar entre 24 e 72h, dependendo da sua intensidade e duração (57), podendo ser maior para os exercícios resistidos (59). Estudo realizado em 59 pacientes com DMT2 submetidos a sessões de caminhadas regulares, 3 vezes por semana durante 4 meses vs um grupo controle que recebeu somente recomendações, mostrou mudanças na HbA1c e glicemia de jejum, maiores em pacientes que compareceram a pelo menos 50% das sessões de caminhada em relação ao grupo controle, além de uma interrupção ou redução de antidiabéticos de 33% deste pacientes contra 5% do grupo controle (36).

Dados de metanálises realizadas em pacientes com DMT2 que realizaram exercício físico aeróbico vs. nenhuma intervenção mostraram que este tipo de exercício é capaz de reduzir a HbA1c de forma eficaz em aproximadamente 0,5%, além melhorar a resposta à insulina, diminuir lipídios no sangue e reduzir tecido adiposo visceral e triglicérides, sem mudanças no colesterol (5). É interessante observar que existe uma relação direta entre intensidade do exercício físico realizado e a redução da HbA1c (6).

Nos últimos 15 anos vêm aumentando as evidências de que a prática de exercícios físicos resistidos deveria ser incluída nos programas de treinamento de indivíduos de todas as idades e pacientes com DMT2. Com a idade há uma tendência de redução da massa muscular, menor capacidade funcional, menor taxa de metabolismo basal, aumento de adiposidade e resistência à insulina, todas as alterações passíveis de melhoria com os exercícios resistidos (60,37). O treinamento de resistência pode ser uma intervenção eficaz para auxiliar o controle glicêmico, especialmente porque, de acordo com os principais ensaios clínicos randomizados, os efeitos dessa forma de intervenção são comparáveis ao de exercícios aeróbicos, como relatado na meta-análise de Boulé et al.(5) onde a redução HbA1c pelo exercício

resistido foi de aproximadamente 0,5%, além de uma diminuição de triglicerídeos. Os estudos não relatam efeitos adversos com este tipo de exercício (50,53).

Em pacientes com DMT2 dois estudos mostraram que um programa envolvendo múltiplos exercícios de resistência de alta intensidade 3 vezes por semana determina redução significativa da HbA1c, sem ser acompanhado de efeitos deletérios, além de redução de pressão arterial sistólica e aumento de massa magra, não ocorrendo diferenças no HDL colesterol, LDL e colesterol total (10,17). Ensaio clínico randomizado foi realizado com 57 pacientes obesos com DMT2, sedentários, 40-80 anos que foram primeiramente submetidos a 2 meses de treinamento de resistência supervisionado e após randomizados em dois grupos (um grupo treinando em centros de exercícios e outro em casa, de 2 a 3 vezes por semana) por mais 12 meses de manutenção dos exercícios. Este estudo mostrou uma redução de 0,4% da HbA1c e uma manutenção do controle glicêmico inicial no grupo que seguiu treinando nos centros. Esse resultado se deu devido a uma associação a aderência ao programa (18). Além disso, o treinamento de resistência supervisionado contribui para essa melhora no controle glicêmico e na sensibilidade à insulina (20). É necessário considerar as contra-indicações para a prática dos exercícios físicos resistidos, que incluem diabetes ou hipertensão arterial não-controlados, neuropatia autonômica grave, neuropatia periférica grave e retinopatia proliferativa (3).

Considerando-se a combinação dos exercícios físicos aeróbicos e resistidos, a meta-análise de Snowling et al. (50) mostrou que essa combinação foi capaz de reduzir a HbA1c em 0.8%, além de um benefício em relação a lípideos no sangue e uma vantagem sobre o aeróbico em relação à glicemia de jejum, pressão arterial diastólica e HDL colesterol. Subsequentemente, dois grandes ensaios clínicos randomizados foram publicados com o objetivo de avaliar as três formas de exercício físico em pacientes

com DMT2. O estudo DARE mostrou benefício superior do exercício físico combinado em reduzir a HbA1c em relação tanto ao exercício físico resistido como em relação ao aeróbico. No entanto, os pacientes submetidos ao exercício físico combinado receberam maior volume de exercício no decorrer do treinamento, o que poderia ser a explicação para o maior benefício encontrado nessa modalidade (49). Mais recentemente o estudo HART buscou sanar este problema metodológico, mostrando os resultados dos três tipos de exercício aplicados com volumes semelhantes a pacientes com DMT2. Os resultados mostraram maior benefício do exercício físico combinado em relação às demais modalidades, no entanto, a grande perda de pacientes no decorrer do seguimento reduziu muito o poder do estudo. Numa análise por protocolo, os resultados mudaram um pouco, havendo então também benefício dos exercícios aeróbico e resistido na melhora do controle glicêmico (14).

Considerando-se a reprodutibilidade das glicemias avaliadas por glicemia capilar ou venosa em relação àquelas avaliadas pelo CGMS, poucos estudos abordam o problema durante atividade física. Em pacientes obesos com DMT2, tanto a glicemia capilar, como a avaliada pelo CGMS, foram reduzidas durante o exercício físico, conforme esperado, o que não ocorreu no grupo controle com as mesmas avaliações. O CGMS superestimou a glicemia nos grupos controle e com DM durante o exercício. O número de pontos fora do intervalo de confiança de 95% foi, no entanto, <5% em ambos os grupos, mostrando que a concordância entre os métodos durante o exercício é aceitável do ponto de vista estatístico (27). Outro grupo que avaliou a reprodutibilidade do método, o fez em indivíduos sem DM, comparando os sensores aplicados em tecido subcutâneo do abdômen e de antebraço à glicemia capilar e venosa. Os autores descrevem que a redução inicial da glicemia durante o exercício físico não foi completamente detectada com o uso de CGMS, tanto em sensores no

antebraço como no abdômen. Durante a noite, os valores de glicemia avaliados pelo CGMS colocado em tecido subcutâneo do abdômen foram aproximadamente 20% menores do que aqueles avaliados pela glicemia capilar e medidos por sensores no antebraço (56). Portanto, a literatura ainda não respondeu de forma precisa o quanto a avaliação da glicemia por CGMS é reprodutível em pacientes com DM submetidos ao exercício físico.

Poucos estudos utilizaram o CGMS para avaliar o perfil glicêmico após exercício físico em pacientes com DM. Cauza et al avaliaram 15 pacientes com DMT2 submetidos a 4 meses de treinamento físico resistido ou aeróbico quanto ao perfil glicêmico (CGMS) 48h antes e após o treinamento, mostrando redução da glicemia média (15,6%) obtida com o CGMS apenas para os pacientes que foram submetidos ao treinamento aeróbico. Importante ressaltar que, apesar de não significativa, havia diferença na glicemia e índice de massa corporal basais dos dois grupos estudados (maiores no grupo que foi submetido ao treinamento aeróbico) e não foi estudado um grupo controle. O seguimento de 10 desses pacientes por mais 4 meses com manutenção da atividade física aeróbica evidenciou melhoria adicional no perfil glicêmico (11). Em estudo realizado pelo mesmo autor com 6 corredores de maratona (5 com DMT1 e um DMT2) observou-se frequentes episódios de hipoglicemias e hiperglicemias durante e após as maratonas, sendo que os episódios com e sem sintomas clínicos foram medidos, confirmando que o CGMS pode ajudar a identificar esses episódios assintomáticos durante e depois de uma corrida de longa distância (13). Em pacientes com DMT1 o uso de CGMS mostrou uma frequência elevada de hipoglicemias noturnas após exercício físico intenso aeróbico associado ao resistido (24).

A avaliação de efeitos agudos e subagudos do exercício físico aeróbico realizado em cicloergômetro com 1h de duração a 90% da capacidade aeróbica máxima foi investigada em pequeno grupo de pacientes com DMT2 através do CGMS, mostrando redução da glicemia após o exercício físico e também de sua média em todo o dia após o exercício, o que não ocorreu no grupo controle (27). Outros autores realizaram estudo semelhante em DMT2 tratados com insulina. As excursões hiperglicêmicas foram diminuídas em 39% durante um período de 24h após uma sessão aguda de exercício físico, mas a média da glicemia de 24h antes e após a sessão não foi diferente (40). Pacientes com DMT2 que tiveram sua glicemia monitorada por 72h relataram um maior empenho no exercício e na dieta após o uso CGMS (1).

Embora tanto o treinamento físico aeróbico quanto o treinamento físico resistido tenham se mostrado benéficos para os portadores de DMT2, pouco se conhece sobre o perfil glicêmico durante e imediatamente após o exercício, assim como sua reprodutibilidade em relação à glicemia capilar nesta situação específica. A maioria dos estudos aborda o efeito crônico do exercício físico regular, ou seja, aquelas adaptações produzidas pelo exercício físico ao longo do tempo.

Porém, para que exista efeito benéfico ao longo do tempo, é preciso entender primeiro os efeitos agudos e subagudos do exercício físico, ou seja, aquelas adaptações que o organismo sofre durante e imediatamente após a sessão de treinamento. Para isso, este estudo visa avaliar os efeitos agudos e subagudos de uma sessão de exercício físico aeróbico comparando aos efeitos de uma sessão de exercício físico combinado (aeróbico e resistido), em pacientes com DMT2 utilizando o CGMS como principal ferramenta na avaliação do perfil glicêmico.

JUSTIFICATIVA

Muitos estudos têm abordado o efeito crônico do exercício físico regular, ou seja, aquelas adaptações produzidas pelo exercício físico ao longo do tempo. Porém, para que exista efeito benéfico ao longo do tempo, é preciso entender primeiro os efeitos agudos e subagudos do exercício físico, ou seja, aquelas adaptações que o organismo sofre durante e imediatamente após a sessão de treinamento. Também se sabe que agentes terapêuticos que atuam em excursões de glicose pós-prandial parecem de particular interesse em reduzir a instabilidade da glicose. No entanto, pouco se sabe sobre o possível efeito benéfico do exercício físico como uma ferramenta para diminuir a variabilidade glicêmica, bem como possíveis diferenças entre as diversas modalidades de treinamento físico sobre essa variável. Devido a poucos estudos abordarem os efeitos dos exercícios agudos sobre o perfil glicêmico e a variabilidade glicêmica, nosso estudo justifica-se pela necessidade de uma abordagem sobre esse tema que têm muito a contribuir para que o tratamento do paciente com DM2 seja mais efetivo.

OBJETIVO GERAL

Comparar os efeitos agudos e subagudos de uma sessão de exercício físico aeróbico *vs* de uma sessão de exercício físico combinado (aeróbico e resistido) em relação ao perfil glicêmico avaliado através do Sistema de Monitorização Contínua de Glicose (CGMS) em pacientes com DMT2.

Específicos

Avaliar os efeitos de uma sessão aguda de exercício aeróbico e de uma sessão de exercício combinado (aeróbico e resistido) sobre a glicemia e variabilidade glicêmica;

Comparar as medidas de glicemia capilar com as medidas do CGMS realizadas durante os dias em que o paciente se encontra monitorado para avaliar a concordância entre os métodos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen NA, Jacelon CS, and Chipkin SR. Feasibility and acceptability of continuous glucose monitoring and accelerometer technology in exercising individuals with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Nursing*. 2009;18(3):373-83.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(1):S62-9.
3. American Diabetes Association . Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):S12-61.
4. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, et al. Effect of an Intensive Exercise Intervention Strategy on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus A Randomized Controlled Trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(20):1794-803.
4. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, and Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose - Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1858-62.
5. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, and Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus - A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA-Journal of the American Medical Association*. 2001;286(10):1218-27.
6. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, and Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;46(8):1071-81.

7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications - A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
8. Brownlee M, and Hirsch IB. Glycemic variability: A hemoglobin A(1c)-independent risk factor for diabetic complications. *Journal of the American Medical Association*. 2006;295(14):1707-8.
9. Buse JB, Polonsky, KS, Burant, CF Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 11 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008: 1329-1389.
10. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A Randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2335-41.
11. Cauza E H-EU, Strasser B, Kostner K, Dunky A, and Haber P. The metabolic effects of long term exercise in Type 2 Diabetes patients. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2006;156(17-18):515-9.
12. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Kostner K, Dunky A, and Haber P. Strength and endurance training lead to different post exercise glucose profiles in diabetic participants using a continuous subcutaneous glucose monitoring system. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005;35(12):745-51.
13. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Kostner K, Dunky A, and Haber P. Continuous glucose monitoring in diabetic long distance runners. *International Journal of Sports Medicine*. 2005;26(9):774-80.
14. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A(1c) Levels in Patients With Type 2 Diabetes A Randomized Controlled Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2010;304(20):2253-62.

15. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, et al. Exercise and Type 2 Diabetes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2010;42(12):2282-303.
16. Cooper DM, Barstow TJ, Bergner A, and Lee WN. Blood glucose turnover during high- and low-intensity exercise. *American Journal of Physiology*. 1989;257(3):405-12.
17. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, and Zimmet P. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1729-36.
18. Dunstan DW, Vulikh E, Owen N, Jolley D, Shaw J, and Zimmet P. Community center-based resistance training for the maintenance of glycemic control in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2586-91.
19. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, and Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(6):580-91.
20. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, and Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009;83(2):157-75.
21. Guerci B, Floriot M, Bohme P, Durain D, Benichou M, Jellimann S, and Drouin P. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care*. 2003;26(3):582-9.
22. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007;39(8):1423-34.

23. Holman RR, and Watkins PJ. The UK Prospective Diabetes Study: celebrating 30 years - Introduction. *Diabetic Medicine*. 2008;25:1.
24. Iscoe KE, Campbell JE, Jamnik V, Perkins BA, and Riddell MC. Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: Spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2006;8(6):627-35.
25. Kerssen A, de Valk HW, and Visser GHA. Day-to-day glucose variability during pregnancy in women with Type 1 diabetes mellitus: Glucose profiles measured with the Continuous Glucose Monitoring System. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004;111(9):919-24.
26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, and Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
27. Macdonald AL, Philp A, Harrison M, Bone AJ, and Watt PW. Monitoring exercise-induced changes in glycemic control in type 2 diabetes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2006;38(2):201-7.
28. Maia FF, Araujo L. R. Accuracy, effect on insulin therapy and glycemic control and complications of the continuous glucose monitoring system in type 1 diabetic patients. *Revista Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo*. 2005;49(4):563-8.
29. Malerbi DA, Franco LJ, Milech A, et al. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose-tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.
30. Marliss EB, and Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in gluoregulation - Implications for diabetes. *Diabetes*. 2002;51:S271-S83.

31. Mauras N, Beck RW, Ruedy KJ, et al. Lack of accuracy of continuous glucose sensors in healthy, nondiabetic children: Results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Accuracy study. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(6):770-5.
32. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, and Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic Hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2006;295(14):1681-7.
33. Moriyama CK, Oneda B, Bernardo FR, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society*. 2008;15(4):613-8.
34. Morrato EH, Ghushchyan V, Hill JO, Sullivan PW, and Wyatt HR. Physical activity in US adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care*. 2007;30(2):203-9.
35. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(25):2643-53.
36. Negri C, Bacchi, E., et al. Supervised walking groups to increase physical activity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2333-5.
37. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical Activity and Public Health in Older Adults: Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007;39(8):1435-45.

38. Oliveira CH, K. Berger, et al. Continuous glucose monitoring: a critical appraisal after one year experience. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabolismo*. 2005;49(3):983-90.
39. Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, and Ceriello A. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*. 2006;22(3):198-203.
40. Praet SF, Manders RJ, Lieveise AG, et al. Influence of acute exercise on hyperglycemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2006;38(12):2037-44.
41. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, and Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: The distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):259-67.
42. Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP, and Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1999;277(3):E561-E71.
43. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM, and Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(2):173-83.
44. Schaan BD, and Gus E. Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Revista De Saude Publica*. 2004;38(4):529-36.

45. Shamon H, Duffy H, Fleischer N, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977-86.
46. Shaw JE, Sicree RA, and Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010;87(1):4-14.
47. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, et al. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. *Revista Associação Medicina Brasileira*. 2004;3(50):263-7.
48. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, and Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes - A Randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147(6):357-69.
49. Sigal RJ, Kenny GP. Combined Aerobic and Resistance Exercise for Patients With Type 2 Diabetes. *Journal of the American Medical Association*. 2010;304:2298-9.
50. Snowling NJ, and Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients - A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2518-27.
51. Suh SH, Paik IY, and Jacobs KA. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. *Molecules and Cells*. 2007;23(3):272-9.
52. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(14):1464-U65.

53. Thomas DR, Elliott EJ, and Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(3).
54. Turner RC. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) (vol 352, pg 837, 1998). *Lancet*. 1999;354(9178):602.
55. Turner RC. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
56. Von Döbeln A, Adamson U, and Lins PE. Nocturnal differences in subcutaneous tissue glucose between forearm and abdominal sites during continuous glucose monitoring in normal subjects. *Diabetes & Metabolism*. 2005;31(4):347-52.
57. Wallberg-Henriksson H, Rincon J, and Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (vol 25, pg 25, 1998). *Sports Medicine*. 1998;25(2):130-.
58. Wing RR, Bahnson JL, Bray GA, et al. Long-term Effects of a Lifestyle Intervention on Weight and Cardiovascular Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus Four-Year Results of the Look AHEAD Trial. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(17):1566-75.
59. Zachwieja JJ, Toffolo G, Cobelli C, Bier DM, and Yarasheski KE. Resistance exercise and growth hormone administration in older men: Effects on insulin sensitivity and secretion during a stable-label intravenous glucose tolerance test. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 1996;45(2):254-60.
60. Zinman B, Campagne BN, Devlin JT, Schneider SH. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):S58-62.

Artigo 1: Editorial Manager(tm) for Medicine & Science in Sports & Exercise

Title: Aerobic and combined exercise sessions reduce glucose variability in type 2 diabetes

Article type: Original Investigation

ClinicalTrials.gov ID: NCT00887094

Franciele R. Figueira, PE¹, Daniel Umpierre, MSc¹, Karina R. Casali⁵,
Pedro S. Tetelbom, Ac¹, Nicoli T. Henn, Ac¹,
Jorge P. Ribeiro, MD, ScD^{1,3,4}, and Beatriz D. Schaan, MD, ScD^{2,4,5*}

¹ Exercise Pathophysiology Research Laboratory,² Endocrine and ³ Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, ⁴ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil, and ⁵ Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul

***Corresponding author:** Beatriz D. Schaan, MD, ScD

Serviço de Endocrinologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar

90035-003 Porto Alegre, RS

Phone/Fax: +55 51 3359-8127

E-mail: beatrizschaan@gmail.com

Running title: Aerobic and combined exercise in diabetes

Funding/Support: This study was partially supported by *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq), grant 131847/2009-0, *Fundação de Apoio à pesquisa do Rio Grande do Sul* (FAPERGS), grant 05/1936-6, *Fundo de Apoio à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (FIPE), grant 08-180 and

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) PNPB
2546/2009.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of different acute exercise sessions, aerobic (AER) or aerobic plus resistance exercise (COMB), on glucose and glucose variability by multiple glucose measurements performed by a continuous glucose monitoring system in subjects with type 2 diabetes. **Methods:** Fourteen subjects with type 2 diabetes (5 men, age 56 ± 6 years) wore a CGMS/72-hour period. All participants underwent two randomized experimental exercise sessions (AER and COMB), both in the morning (24 h after the CGMS placement), and were at least 7 days apart. **Results:** Baseline fasting glycemia was 139.4 ± 19.1 mg/dL and HbA1c $7.9 \pm 0.7\%$. Glucose decreased immediately after AER and COMB protocols by $\sim 16.55\%$ and soon (6h later) rose to prior levels. Evaluating the 24h period after the exercise bout showed that the area under the glucose response curve (AER: 3.25 ± 0.60 , COMB: 3.03 ± 0.77 10^4 mg/dL x h, $P = 0.335$), glucose variance (AER: 287.06 ± 66.18 mg^2/dL^2 , COMB: 421.45 ± 85.72 mg^2/dL^2 , $P = 0.389$) and glucose coefficient of variation (AER: 13.13 ± 1.93 %, COMB: 14.29 ± 1.25 %, $P = 0.531$) were similar between the different modalities of exercise. Exercise *per se* (both modalities evaluated together, $n=28$) reduced glucose variance (before the exercise protocol: 699.81 ± 128.96 mg^2/dL^2 , after the exercise protocol: 354.26 ± 54.69 mg^2/dL^2 , $P < 0.001$) and glucose coefficient of variation (before the exercise protocol: $15.51 \pm 1.20\%$, after the exercise protocol: 13.71 ± 1.14 %, $P < 0.001$). **Conclusion:** Both AER and COMB exercise modalities can reduce glucose variability in type 2 diabetic patients, irrespective of the absolute glucose lowering.

Keywords: glucose, diabetes mellitus type 2; exercise;

INTRODUCTION

Paragraph Number 1. Exercise has been considered one of the cornerstones of diabetes management, along with dietary and pharmacological interventions (1, 8). Structured exercise training (aerobic, resistance or both in combination) was shown to reduce Glicated Hemoglobin (HbA1c) by ~0.6% (3, 24, 25). It is reasonable to consider that the combination of aerobic and resistance training could lead to the most benefit due to an additive effect, since it fulfilled a more complete physical training, and this was shown in one meta-analysis (24). Likewise, the DARE trial (23) showed similar results, but patients in combined aerobic and resistance training performed larger amounts of exercise as compared with other intervention arms, which could contribute to greater benefits from the combined exercise. In the recently published HART-D study the comparison of these modalities of exercises with equal amounts of exercise showed a superiority of the combined intervention over the others. However, in a per-protocol analysis, aerobic exercise also led to a reduction in HbA1c, and resistance training showed a trend to the same result, especially in patients with baseline HbA1c higher than 7% (7).

Paragraph Number 2. Treatment strategies in diabetes should be aimed at reducing HbA1c, but other components of dysglycemia (postprandial glucose and glucose variability) have been recently evaluated as possible targets for intervention. Urinary isoprostanes, which reflect whole body oxidative stress, are positively correlated with the glycemic variability assessed by the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) (18), pointing out for a possible deleterious effect of glucose variability in generating excessive protein glycation and oxidative stress, key factors in the pathogenesis of diabetic complications (5). In patients with type 1 diabetes, increasing variability in HbA1c adds to the risk of microvascular complications over and above

that predicted by the mean HbA1c value alone (14), but data from the same cohort of patients reported that MAGE could not predict the development of retinopathy or nephropathy (15). Therapeutic agents that act on postprandial glucose excursions seem of particular interest for reducing glucose instability. However, little is known about the possible beneficial effect of exercise training as a tool for lowering glucose variability, as well as possible differences among the diverse modalities of exercise training on this variable.

Paragraph Number 3. This study evaluated the effect of a single exercise session, consisting of either aerobic (AER) or aerobic combined with resistance exercise (COMB), on glucose levels and glucose variability, as evaluated by multiple glucose measurements performed by a continuous glucose monitoring system in subjects with type 2 diabetes.

METHODS

*Paragraph Number 4. **Research Design and Participants:*** Fourteen type 2 diabetic patients, (5 men), age 56 ± 6 years, duration of diabetes 4.5 (3.1 - 5.9) years participated in this crossover randomized trial. Subjects had normal physical examination, normal resting electrocardiogram, were not taking insulin or sulphonylureas. The exclusion criteria were heart disease, proliferative diabetic retinopathy, severe autonomic neuropathy, peripheral amputations, vascular disease, uncontrolled hypertension, diabetic nephropathy (protein-creatinine index > 0.2) and/or chronic renal failure (creatinine > 1.4 mg/dL) and osteomuscular conditions which could limit proposed protocols. Patients were initially evaluated by medical history and physical examination. Possible risks and discomforts were informed, and written informed consent was obtained before the study. The protocol was approved

by the Ethics in Research Committees at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA/UFRGS). Subjects initially responded to a questionnaire including information about their disease, scholary, race, comorbidities, medications and usual physical activity (International Physical Activity Questionnaire - IPAQ) (9). Then a physical examination (anthropometric evaluation, arterial pressure and heart rate measurement) was performed and a 12-h fasting blood sample and urine were collected for glucose, HbA1c, cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, urinary protein, creatinine and microalbuminuria. One week prior to the experimental exercise session, subjects underwent a maximal cardiopulmonary exercise testing and a maximal strength testing.

Paragraph Number 5. Maximal Cardiopulmonary Exercise Testing: The maximal incremental exercise test was performed on an electrically braked cycle ergometer (ER-900, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany) with increments of 20W/minute. In short, subjects were instructed to maintain a pedaling frequency of 60 rpm. During the test, gas exchange variables were measured by a previously validated system (Oxycon Delta, VIASYS, Healthcare GmbH, Jaeger, Germany). The 12-lead electrocardiogram was continuously monitored (Nihon Kohden Corporation, Japan) to record the end of each minute. Blood pressure was monitored with sphygmomanometer at rest (sitting), every 2 minutes during the test, and up to 5 minutes during recovery.

Paragraph Number 6. Strength Testing: The test was preceded by exercises at mild intensity for movement familiarization and warm-up. Proper technique was demonstrated and practiced for each exercise (leg press, leg extension, bench press and biceps curl). Strength was measured by 1 repetition maximum (1-RM). When new attempts were needed, a 5-min resting period was allowed between subsequent attempts.

*Paragraph Number 7. **CGMS Measurements:*** Subjects were admitted to the laboratory in the morning at approximately 9:00 a.m, 24 h before the exercise session, when the glucose sensor (Medtronic Mini-Med, Northridge, CA) was inserted subcutaneously. The sensor is a glucose oxidase based platinum electrode that is inserted through an insertion needle into the subcutaneous tissue of the anterior abdominal wall using a spring-loaded device (the Senserter). Glucose oxidase catalyzes the oxidation of glucose in the interstitial fluid, which generates an electrical current. The current is carried by a cable to a pager-size monitor that analyzes the data every 10 s and reports average values every 5 min, giving a total of 288 readings per day. Glucose profiles were collected the day before (day 1), the day of (day 2), and the day following (day 3) the single 1-h bout of moderate exercise. Sensor readings were calibrated by using a glucose monitor (Accu-Check Performa, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) using 4 finger-stick blood sampling for each 24 h. Each sensor was used continuously for up to 72 h. At the end of the CGMS recording period, the data were downloaded from the monitor and the results were analyzed (Medtronic download program). All patients were previously submitted from the basic operation of the monitor, the technique of handling (event registration and blood glucose in the monitor), general care and completing detailed food recall during the period of monitoring. Subjects were asked to closely match their daily nutritional intake and kept detailed food diaries across the 3-d period. The dietary assessment was performed using the software Diet Win 2008 Professional.

*Paragraph Number 8. **Randomization:*** Subjects were randomized using a computerized process to generate random numbers to two 50-min sessions of either aerobic exercise (AER, n = 14) or combined aerobic and resistance exercise (COMB, n = 14) with 7 days apart between sessions.

Paragraph Number 9. Exercise Protocol: One day following the CGMS placement, subjects returned to the laboratory in order to perform the exercise session, which also occurred in the morning at 9:00 a.m. Each session was supervised by one of the investigators. Exercise intensity was recorded for each individual by a heart rate watch (Polar F1 TM). For the AER session, subjects exercised on a cycle (Pro Fitness Computer-Embraeex 360). Each session include a 5-min warm up, followed by 40 min at 70% of the peak heart rate, as determined in the cardiopulmonary exercise test, and 5-min cool down. In the COMB session, subjects completed a 5-min warm-up on cycle and continued by additional 20 min at 70% of the peak heart rate. This aerobic part was then complemented by 4 resistance exercises (leg press, leg extension, bench press and biceps curl), in which subjects completed 3 sets of 12 repetitions at 65% of 1-RM.

Paragraph Number 10. Analyses: The 18.0 version of Statistical Package for Social Sciences software was used for statistical analysis. Based on the results of previous studies (14), we estimated that a sample size of 14 individuals in each group would have a power of 80 % to detect a 3,0 difference in hyperglycemic episodes, for an $\alpha = 0.05$. Descriptive data are presented as mean and SEM or median and IQR (P25-P75). The effects of the interventions were compared by two-way analysis of variance for repeated measures (ANOVA), and multiple comparisons were performed with the Bonferroni correction.

Paragraph Number 11. The variability of blood glucose was assessed from the series of absolute values of glucose, obtained by the sensor (sensor name), sampled every 5 minutes. The time series were divided into blocks of 6 hours to obtain the measures according the time of the day. The first set time for the analysis was the one obtained before the exercise, which was compared to those obtained after the bout of exercises.

Four sets of records were obtained after the exercise bouts, completing 24h of analysis. Each series, divided by hours, was used for the analysis of variability. To calculate the variability of blood glucose several indexes were constructed from the statistical properties of the series: glucose standard deviation (SD), glucose variance (VAR) and the glucose coefficient of variation (CV%), all normalized by the mean blood glucose on each period. Glucose area under curve (AUC) value was calculated considering the integrated over area enclosed by glucose curve, on each 24 hour time interval.

RESULTS

Paragraph Number 12. Demographic and clinical characteristics of participants are shown in Table 1. Of the total subjects included 36% were men, HbA1c level was 7.9% \pm 0.7%, duration of diabetes was 4.5 (3.1 - 5.9) years. Five patients were hypertensive, and this is the only comorbid in the group. Baseline systolic and diastolic blood pressure was well controlled, as well as the lipid profile. The VO₂peak was low, is in accordance with the low level of physical activity of the group (71.4% insufficiently active) as evaluated by the IPAQ. Dietary records were similar among the 3 days of the study when AER session (P > 0.05) and among the 3 days when COMB session was performed (P > 0.05): no differences were found in total caloric intake, protein, lipids and carbohydrate intake. No differences were observed when the 3 days including the AER session were compared to the 3 days including the COMB session.

Paragraph Number 13. Glucose, heart rate, systolic and diastolic blood pressure levels immediately before and after the exercise sessions are presented in Table 2. Both modalities of exercise determined a glucose reduction, which was of 27.5 mg/dL

(18.2%) for AER and of 21.6 mg/dL (14.9%) for COMB ($P < 0.001$). Heart rate increased after both exercise sessions, as expected. Systolic blood pressure increased after the AER session ($P = 0.012$), but not after the COMB session ($P = 0.403$).

Paragraph Number 14 Glucose decreased immediately after AER and COMB protocols by $\sim 16.55\%$ and soon (6h later) rose to prior levels. The glucose values were adjusted in deltas (generalized estimating equations), considering the exercise variable and the measurements of 6h post exercise ($P=0.216$), as shown in Figure 1, panel A. Evaluating the 24h period after the exercise bout showed that the area under the glucose response curve (Figure 1, Panel B, $P = 0.335$) was similar between both exercise sessions performed.

Paragraph Number 15. Figure 2 shows glucose variability as evaluated by the glucose variance comparing the two groups separately (Panel A), which was similar between them ($P = 0.389$, $n = 14$ for each group) and comparing the exercise effect *per se*, using data from both exercise sessions together (Panel B), which showed a reduction induced by exercise ($P < 0.001$, $n = 28$). Glucose variability was also evaluated by the glucose coefficient of variation and compared in the two groups separately (Panel C), showing similarity between them ($P = 0.531$, $n = 14$ for each group) and compared the exercise effect *per se*, using data from both exercise sessions together (Panel D), which showed a reduction induced by exercise ($P < 0.001$, $n = 28$).

Paragraph Number 16. The duration of hyperglycemia (percentage of time glucose levels were above 150 mg/dL) was not different in both exercises AER and COMB when values after exercise were compared with post-exercise ones ($P= 0.499$). Before the AER session hyperglycemic episodes occurred in $32.7 \pm 0.29\%$ of the period, and after it, in $31.4 \pm 0.27\%$ of the 24h period ($P = 0.782$). Before the COMB session

hyperglycemic episodes occurred in $31.3 \pm 0.20\%$ of the 24h period, and after it, in $26.7 \pm 0.30\%$ of the period ($P = 0.330$).

DISCUSSION

Paragraph Number 17. In the present study, we show that both an acute session of aerobic and aerobic/resistance exercise can decrease glucose levels as evaluated by the CGMS glucose immediately after the exercise, quickly returning to previous levels after only 6 hours. Moreover, although absolute glucose level reduction was trivial and persisted for such a short time, glucose variability presented a more pronounced and durable reduction.

Paragraph Number 18. The acute glucose lowering effect of exercise results from high glucose uptake by muscle determined by increased insulin sensitivity induced by muscle contraction (13); it is described to last 72 h (16). However, our data, using multiple and frequent glucose measurements with a continuous monitoring of glucose did not confirm this long duration of glucose reduction after either modality of exercise performed. The increased insulin sensitivity determined by exercise is accomplished by increased GLUT4 protein (13, 20) which is determined by enhanced skeletal muscle AMPK activity (13, 21). This changes occur very rapidly in response to a single bout of exercise and can last 16 h after the intervention (20). However, feeding a high-carbohydrate diet, with development of glycogen supercompensation, prevents the increase in insulin responsiveness (11) and feeding a carbohydrate free-diet can maintain the increase in GLUT4 and insulin responsiveness for days after the exercise bout (12). Considering that patients of our study maintained their usual carbohydrate ingestion, this could be one reason for the short duration of the hypoglycemic effect observed. Moreover, the severity of the insulin-resistant state

characteristic of type 2 diabetes was shown to preclude the expected exercise increase in glucose uptake by muscle cells (10).

Paragraph Number 19. Considering that sulphonylureas (17) and insulin (12, 21) can enhance the hypoglycemic action of exercise when the treatments are combined, we studied patients not using these agents, in order to isolate the effect of exercise. Because current guidelines recommend metformin as the first step in diabetes treatment (1), and this drug has no hypoglycemic effect, patients on metformin were included. However, recent data showed that the enhanced insulin sensitivity caused by an exercise bout is blunted by metformin addition, which was accounted for the absence of skeletal muscle AMPK activity rise, thus resulting in an attenuation of the well-documented hypoglycemic effect of exercise alone (21). This is another fact that could account for the small lowering of glucose observed in the present study.

Paragraph Number 20. To track changes in blood glucose level of the patients' both in usual activities, as well as in exercises sessions, we used the CGMS, which has proven to be effective in registering changes in blood glucose levels in usual activities, recording nocturnal hypoglycemia and postprandial hyperglycemia that are not evident with routine monitoring (2). Using the CGMS during an acute exercise session was previously performed by other authors (6, 12), but our study is the first to compare an acute session of aerobic exercise with a combination of aerobic with resistance exercise. Although combined aerobic and resistance training had recently been suggested to be the ideal way to reduce HbA1c in type 2 diabetic patients (7, 21), our data showed no differences between the two modalities. Notwithstanding the results we present are from an acute exercise session, they are in accordance with the *per protocol* analysis presented by Church et al (7) which shows similar metabolic effects of both exercise modalities. An important issue to remember is that we have been

careful to maintain the same duration of both exercise protocols, because differences between them could be caused by longer duration. Diabetic patients that perform combined exercise received a greater volume of exercise during the training, which could be the explanation for the greater metabolic benefit found in this modality (22). In addition, a modified Borg CR10 scale was used to measure the rating of perceived exertion, and it showed no difference between the two sessions of exercises.

Paragraph Number 21. An interesting new finding was the glucose variability reduction induced by the acute sessions of exercise, irrespective of the modality employed. Glucose fluctuations trigger activation of oxidative stress, a main mechanism leading to diabetic complications (4). However, different ways of evaluating glucose variability were shown controversial results concerning adding in microvascular complications risk prediction above HbA1c levels (14, 15). These studies were performed in type 1 diabetic patients, and no study evaluated the possible beneficial effect of exercise training as a tool for lowering glucose variability and its potential in reducing diabetic complications in long term. Here we provide the first piece of evidence showing this potential of exercise.

Paragraph Number 22. In conclusion, both aerobic and combined aerobic/resistance acute exercise sessions can reduce glucose variability in type 2 diabetic patients, irrespective of the absolute glucose lowering. Long-term potential benefits of lowering glucose variability by exercise training should be tested in proper clinical trials. Moreover, the amplitude and duration of glucose lowering after either aerobic or combined aerobic/resistance acute exercise sessions are trivial in type 2 diabetic patients using metformin.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):S12-61.
2. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, and Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose - Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1858-62.
3. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, and 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(10):1218-27.
4. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications - A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
5. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
6. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Kostner K, Dunky A, and Haber P. Strength and endurance training lead to different post exercise glucose profiles in diabetic participants using a continuous subcutaneous glucose monitoring system. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005;35(12):745-51.
7. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A(1c) Levels in Patients With Type 2 Diabetes A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;304(20):2253-62.
8. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 33(12):e147-67.

9. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2003;35(8):1381–95.
10. Cusi K, Maezono K, Osman A. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase– and MAP kinase–mediated signaling in human muscle. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;105(3):311–20.
11. Host HH, Hansen PA, Nolte LA, Chen MM, Holloszy JO. Glycogen supercompensation masks the effect of a training-induced increase in GLUT-4 on muscle glucose transport. *J Appl Physiol*. 1998;85(1):133-8.
12. Iscoe KE, Campbell JE, Jamnik V, Perkins BA, and Riddell MC. Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: Spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2006;8(6):627-35.
13. Holloszy J. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 2005;99(1):338-43.
14. Kilpatrick ES, Rigby AS, and Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2198-202.
15. Kilpatrick ES, Rigby AS, and Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1901-3.
16. King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol*. 1995;78(1):17-22.

17. Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Vibe-Petersen J, Galbo H. Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1647-54.
18. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, and Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-7.
19. Praet SF, Manders RJ, Lieveve AG, et al. Influence of acute exercise on hyperglycemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2006;38(12):2037-44.
20. Ren JM, Semenkovich CF, Gulve EA, Gao J, Holloszy JO. Exercise induces rapid increases in GLUT4 expression, glucose transport capacity, and insulin-stimulated glycogen storage in muscle. *J Biol Chem*. 1994;269(20):14396-401.
21. Sharoff CG, Hagobian TA, Malin SK, et al. Combining short-term metformin treatment and one bout of exercise does not increase insulin action in insulin-resistant individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(4):E815-23.
22. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes - A Randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147(6):357-69.
23. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):357-69.
24. Snowling NJ, and Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2518-27.

25. Thomas DE, Elliott EJ, and Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. [Internet]. [cited 2006 July 19]; 3. Available from: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab002968.html>

LEGENDS:

Figure 1: 24-h glucose levels (CGMS), detailed on the first 6h after exercise in AER and COMB (Panel A) two type exercise (AER an COMB) mean \pm SEM of the glucose concentrations for baseline using CGMS and a detailed of the first 6h after exercise. Panel B; is similar to panel A, but shows area under the glucose response curve (P = 0.335).

Figure 2: Glucose variability evaluated by the glucose variance after AER or COM exercise (Panel A, n = 14); after exercise (AER and COMB, Panel B, n = 28) and evaluated by the coefficient of variation after AER or COM exercise (Panel C, n = 14) and after exercise (AER and COMB, Panel D, n = 28). Data reported as mean \pm SEM. * P<0.001 *vs.* pre-exercise values. Two-way analysis of variance for repeated measures (ANOVA); Bonferroni correction.

TABLES:

Table 1: Baseline characteristics of the patients studied

Characteristics	
Men	5 (35.7)
Age (yr)	56 ± 6
Anthropometrics	
Body weight (kg)	79.4 ± 16.4
Body mass index (kg.m ⁻²)	30.6 ± 4.6
Waist circumference (cm)	101.1 ± 11.0
Blood pressure (mmHg)	
Systolic	136.1 ± 14.8
Diastolic	77.8 ± 9.8
Duration of diabetes (yr)	4.5 (3.07 – 5.93)
HbA1c (%)	7.9 ± 0.7
Fasting blood glucose (mg/dl)	139.4 ± 19.1
Total cholesterol (mg/dl)	191.3 ± 30.1
HDL cholesterol (mg/dl)	61.1 ± 47.2
LDL cholesterol (mg/dl)	95.6 ± 45.7
HOMA –IR	4.5 (0.5-8.5)
Triglyceride level (mg/dl)	161.5 (124.7-198.3)
Pysical activity level (IPAQ)	
Insufficiently Active	11 (71.4)
Sufficiently Active	3 (21.4)
Very active	1 (7.1)
VO ₂ peak (mL.Kg ⁻¹ .min ⁻¹)	23.5 ± 5.7
Heart rate peak (bpm)	156.3 ± 23.7
R _E peak	1.4 ± 0.3
Maximal strength testing (1-RM)	
Biceps curl	9.5 ± 2.0
Bench press	30.5 ± 8
Leg press	131.4 ± 64.7
Leg extension	35 ± 13.5
Medications	
Metformin	14 (100)
β-blockers	2 (14.3)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	4 (28.6)
Aspirin	4 (28.6)
Diuretic	6 (42.8)
Statins	5 (35.7)

HbA1c: glycated hemoglobin; Homa IR: homeostatic model assessment;
VO₂peak: peak oxygen uptake per kilogram of body weight/fat-free mass;
1-RM: one-repetition maximum; R_Epeak respiratory exchange ratio of peak;
IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; **Data are expressed as mean ± SD, except duration of diabetes which is expressed as median (95% CI); categorical variables are presented as numbers (%).

Table 2. Characteristics at baseline and after exercise

	Aerobic		Combined		P	P	P
	Pre	Post	Pre	Post	Exercise	Time	Interaction
Glucose (mg/dl)	151.1	123.6	147.3	125.4	0.895	0.001	0.449
Heart rate(bpm)	85.9	113.1	84.4	108.7	0.283	0.001	0.576
Blood pressure Systolic (mmHg)	129.7	145.1	128.7	133.5	0.201	0.005	0.282
Blood pressure Diastolic (mmHg)	81.1	78.7	74.5	74.2	0.042	0.681	0.743

Two-way analysis of variance for repeated measures (ANOVA);Post Hoc Bonferroni correction.

FIGURES:

Figure 1.

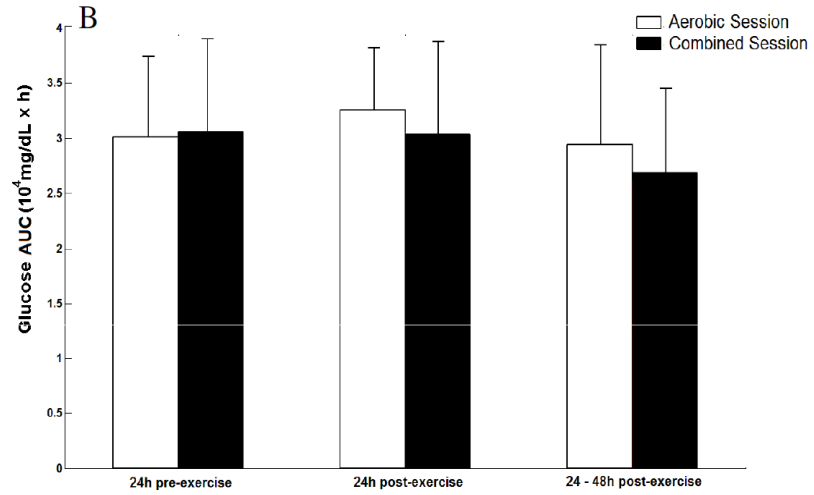
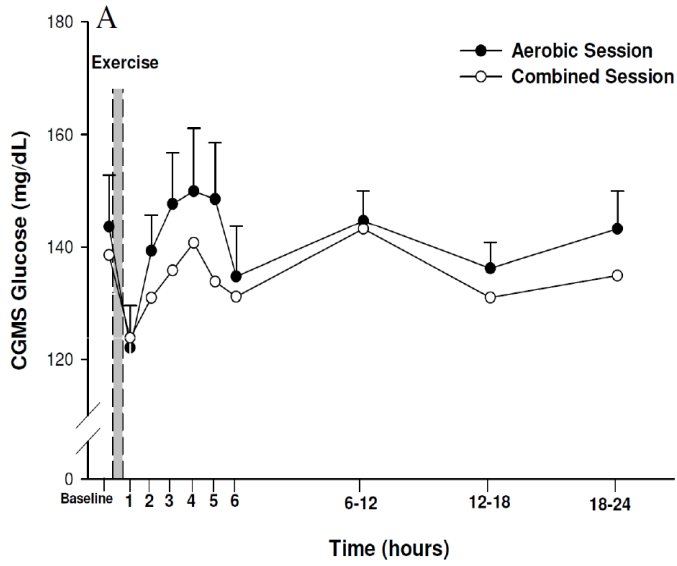
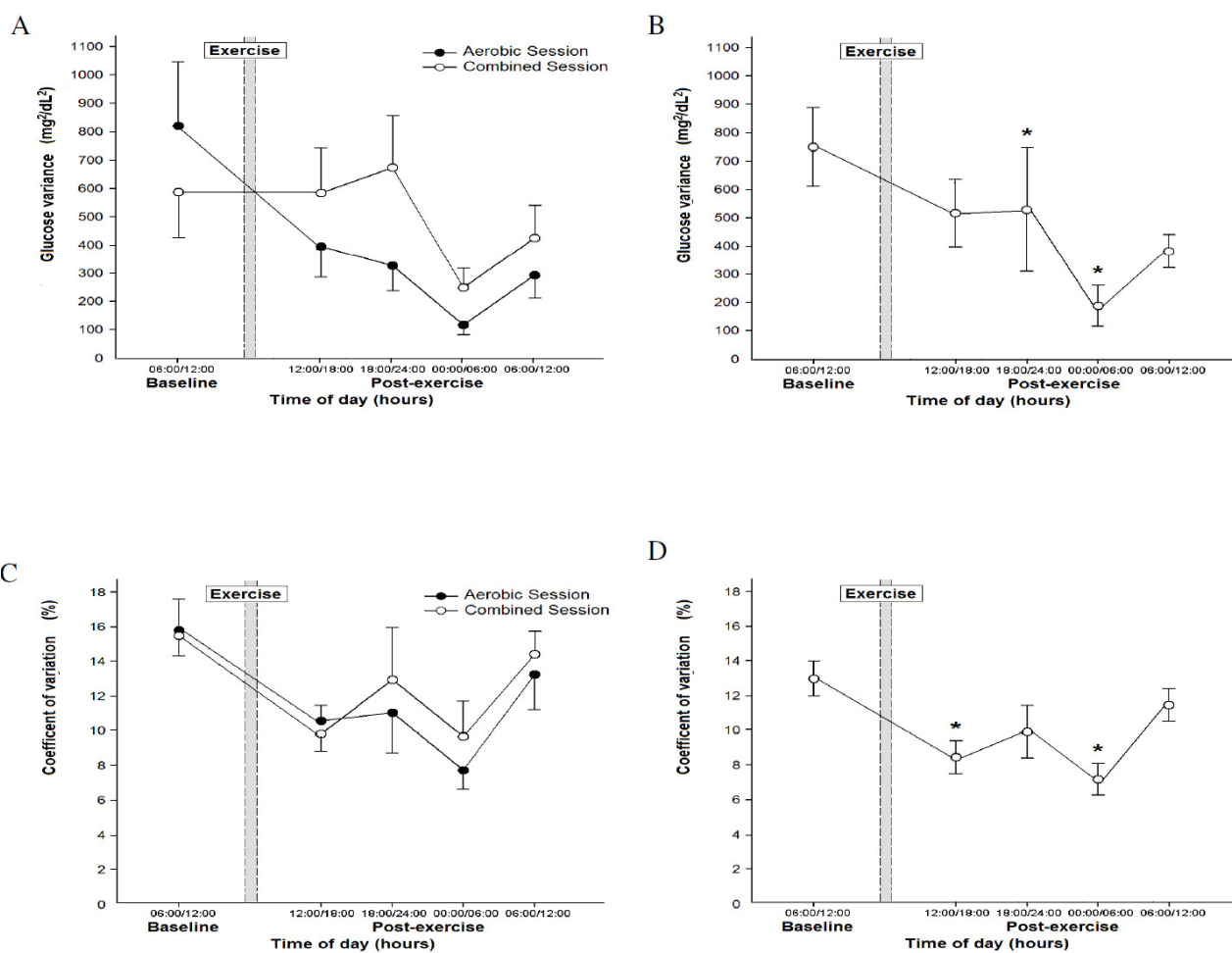


Figure 2.



Artigo 2. Submitted Diabetes Care

Brief Communication

Accuracy of continuous glucose monitoring system during exercise

Franciele R. Figueira, PE¹, Daniel Umpierre, MSc¹,
Pedro S. Tetelbom¹, Nicoli T. Henn¹, Jorge P. Ribeiro, MD, ScD^{1,2,3},
Jorge F. Esteves⁴, and Beatriz D. Schaan, MD, ScD^{2,5*}

¹Exercise Pathophysiology Research Laboratory, ²Endocrinology Division, and
³Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil,
⁴Ophthalmology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil,
⁵Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Word count: abstract: 150; text: 998.

***Corresponding author:** Beatriz D. Schaan, MD, ScD
Serviço de Endocrinologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar
90035-003 Porto Alegre, RS
Phone/Fax: +55 51 3359-8127
E-mail: beatrizschaan@gmail.com

ABSTRACT

OBJECTIVE - To evaluate the concordance of a continuous glucose monitoring system (CGMS) and finger-stick blood glucose (FSBG) in type 2 diabetic patients during daily activities (DA), sessions of aerobic (AE), and aerobic plus resistance exercise (AE+RE).

RESEARCH DESIGN AND METHODS - Fourteen type 2 diabetic patients performed DA, AE and AE+RE wearing a CGMS. Reference FSBG was determined using a glucose monitor.

RESULTS - Correlations between FSBG and CGMS glucose during DA ($r=0.89$, $P<0.001$) were significantly stronger than those in the AE+RE ($r=0.67$, $P<0.001$), but were not significantly different when compared with AE ($r=0.83$, $P<0.001$). CGMS readings were within the tolerance in 100% of measures during DA and during AE+RE, while 90% of measures were within recommended limits during AE.

CONCLUSIONS - Agreement between FSBG and CGMS glucose may be poorer during exercise, but more than 90 % of all the CGMS readings were within the recommended accuracy limits.

Keywords: glycemia, blood glucose self-monitoring, exercise interventions

INTRODUCTION

Continuous glucose monitoring system (CGMS) has been increasingly used in clinical practice and research in patients with diabetes, providing information on interstitial glucose throughout the day, facilitating treatment decisions and HbA1c reduction in selected patients (1). Because CGMS data are to be employed for treatment decisions, this should be done during patients' usual daily activities, which may include physical exercise, one of the cornerstones of type 2 diabetes treatment (2). However, one study with 6 diabetic patients found that CGMS overestimated blood glucose during aerobic exercise (AE) (3) and no information is available during combined aerobic and resistance exercise (AE+RE), which has been shown to reduce HbA1c in patients with type 2 diabetes (4; 5). Therefore, this study aimed to assess the concordance of the MiniMed CGMS with simultaneously measured finger-stick blood glucose in subjects with type 2 diabetes during usual daily activities as well as during two exercise sessions, consisting of AE or AE+RE.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Fourteen patients with type 2 diabetes (5 men, age 56 ± 6 years), with a mean duration of diabetes of 4.5 years (3.1 - 5.9) participated in the study. Informed consent was obtained from each participant and the protocol was approved by the institution's research committee. Subjects underwent maximal exercise testing on cycle ergometer (Jaeger, Würzburg, Germany) with increments of 20 W/min. Maximal strength was measured by 1 repetition maximum (1-RM), for leg press, leg extension, bench press and biceps curl. The CGMS device (Medtronic Mini-Med, Northridge, CA) was applied to the abdomen of each subject, 24 h before the exercise session in accordance with manufacturer's instructions, calibrated as recommended (before operation and

four additional times per day, 6 h apart over the 72 h of the study) and removed 48 h after the exercise sessions. The reference blood glucose for calibration of the system was determined using a glucose monitor (Accu-Check Performa, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). CGMS glucose was obtained every 5 min, but only matched values with the finger-stick blood glucose were considered for comparing methods. Therefore, simultaneous CGMS interstitial glucose sampling and finger-stick blood glucose sampling were obtained before 4 meals per day during daily activities, and every 10 min during the exercise sessions. Since each patient had the CGMS placed for 3 days, 4 samples were obtained on the first and the third day of the first and second week of experiments, totalizing 16 readings during daily activities.

Participants performed two randomized exercise sessions, which occurred in the morning (24 h after the CGMS placement) and were at least 7 days apart. AE session was performed on cycle ergometer and comprised a 5-min warm up of unloaded cycling, followed by 40 min at 70% of the peak heart rate (HR_{peak}), as determined in the exercise test, and 5-min cool down of unloaded cycling. In the AE+RE session, subjects completed a 5-min warm-up on cycle ergometer, continued by additional 20 min at 70% of the HR_{peak} , and performed 4 resistance exercises (leg press, leg extension, bench press and biceps curl), consisting of 3 sets of 12 repetitions at 65% of 1-RM.

Data are presented as mean \pm standard deviation (SD). Correlations between finger-stick blood glucose and interstitial glucose evaluated by CGMS were determined using the Pearson correlation coefficient, and coefficients of correlation were compared in WinPepi software (6). Differences between techniques were plotted as described by Bland and Altman (7). Significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

There were 224 readings during daily activities, 70 readings during the AE session, and 70 readings during AE+RE session. The correlation coefficients between finger-stick blood glucose and interstitial glucose evaluated by CGMS during daily activities ($r=0.89$, $n=224$, $P<0.001$, Figure 1, Panel A) were stronger ($P<0.001$) when compared to the AE+RE ($r=0.67$, $n=70$, $P<0.001$, Figure 1 Panel E), but were not different ($P>0.05$) when compared to AE ($r=0.83$, $n=70$, $P<0.001$, Figure 1, Panel C). Bland–Altman plots (Figure 1) show that the mean difference (bias) of measurements between finger-stick and CGMS methods was 1 ± 16 mg/dL ($P = 0.39$) during daily activities, -8 ± 24 mg/dL ($P = 0.007$) for the AE, and 0.1 ± 26 mg/dL ($P = 0.97$) for the AE+RE. Considering the proposed International Organization for Standardization criteria for the accuracy assessment of glucose meters, which states that the meter value should be ± 15 mg/dL for reference glycemia ≤ 75 mg/dL and $\pm 20\%$ for reference glycemia >75 mg/dL (8), CGMS readings were within the tolerance in all (100%) measures during daily activities as well as on the AE+RE, while 90% of all measures were within the recommended limits on the AE.

CONCLUSIONS

Agreement between glycemia and CGMS glucose has been previously evaluated in healthy individuals (9), type 1 and type 2 diabetic patients, adults and children (8; 10), but only one study has evaluated individuals during AE (11). The present findings show that both types of exercise performed determined loss of accuracy of the method, as evaluated by the comparison of correlation coefficients and by the Bland-Altman method. Notwithstanding these observations, the percentage of

CGMS values in accordance with glycemia were within the proposed International Organization for Standardization criteria (8).

It seems that not only the glycemic state (9) and the possible biological time delay between blood and interstitial glucose concentrations (10), but also the technical conditions when measurements are obtained, can limit the accuracy of the CGMS. We did not use venous blood glucose as a comparative marker to assess the efficacy of the CGMS to reflect changes in glucose concentrations during exercise, as others did (11). Moreover, because the reference glucose values we used were also used to calibrate the CGMS, the correlations we obtained may be at least in part a measure of how well the calibration equation was functioning rather than being a true measure of accuracy.

In conclusion, when compared to finger-stick blood glucose, CGMS provides acceptable accuracy during AE as well as AE+RE, since more than 90 % of all CGMS readings are within the recommended accuracy limits.

Acknowledgments

Conception and study design: F.R.F, D.U, B.D.S; Researched data: F.R.F, P.S.T., N.T.H., J.F.E; Data analysis and interpretation: F.R.F, D.U, P.S.T, N.T.H, J.F.E, J.P.R, B.D.S; Manuscript preparation: F.R.F, D.U, J.P.R, B.D.S.

REFERENCES

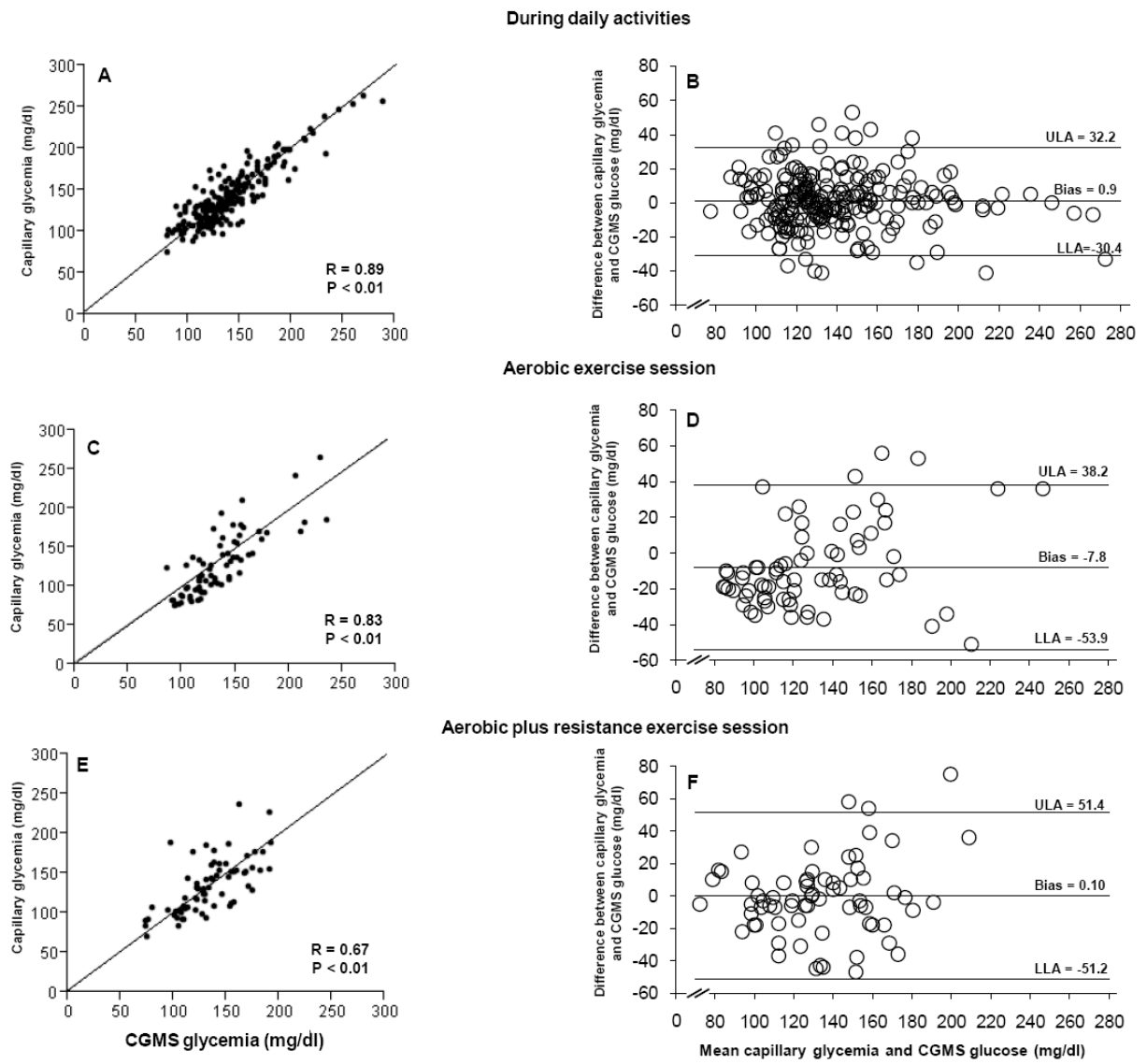
1. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1464-1476
2. Klonoff DC: Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. Diabetes Care 2005;28:1231-1239

3. Macdonald AL, Philp A, Harrison M, Bone AJ, Watt PW: Monitoring exercise-induced changes in glycemic control in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:201-207
4. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al: Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253-2262
5. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al: Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-369
6. Zar J: *Bioestatistical analysis*. Upper Saddle River, NJ, Prentice-Hall.1999
7. Bland JM, Altman DG: Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999;8:135-160
8. Diabetes Research in Children Network (DIRECNET) Study Group. The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:781-789
9. Mauras N, Beck RW, Ruedy KJ, et al: Lack of accuracy of continuous glucose sensors in healthy, nondiabetic children: results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) accuracy study. *J Pediatr* 2004;144:770-775
10. Rebrin K, Steil GM, van Antwerp WP, Mastrototaro JJ: Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol* 1999;277:E561-571
11. MacDonald AL, Philp A, Harrison M, Bone AJ, Watt PW: Monitoring exercise-induced changes in glycemic control in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:201-207

Figure legend:

Figure 1. Scattergram plots of the association between finger-stick blood glucose and CGMS blood glucose during daily activities (panel A), during AE session (panel C), and aerobic plus resistance exercise session (panel E). Bland–Altman plots limits of agreement between finger-stick glycemia and CGMS glucose values during daily activities (panel B), during AE session (panel D), and aerobic plus resistance exercise session (panel F).

Figure 1



CONCLUSÕES

1. Em pacientes com DM tipo 2 em uso de metformina e com controle glicêmico razoável, uma sessão aguda de exercício aeróbico e de exercício físico combinado diminuem a glicemia em aproximadamente 20%, efeito que dura aproximadamente 6 horas, enquanto que a variabilidade glicêmica apresenta redução mais acentuada e duradoura, efeito independente da modalidade de exercício empregada.

2. Quando comparadas as medidas de glicemia capilar e glicemia intersticial avaliada pelo sistema de monitorização contínua de glicose há precisão aceitável durante o exercício aeróbico, bem como no exercício combinado *vs.* fora das sessões de exercício, já que mais de 90% de todas as leituras do CGMS estão dentro dos limites de precisão recomendado.

CIP - Catalogação na Publicação

Figueira, Franciele R.

EFEITOS AGUDOS E SUBAGUDOS DO EXERCÍCIO FÍSICO
AERÓBICO E AERÓBICO/RESISTIDO EM PACIENTES COM
DIABETES TIPO 2 AVALIADOS ATRAVÉS DO SISTEMA DE
MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE GLICOSE / Franciele R.
Figueira. -- 2011.

58 f.

Orientadora: Beatriz D. Schaan.

Coorientadora: Jorge P. Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Diabetes Mellitus Type 2. 2. Exercício. 3.
Glicose. I. Schaan, Beatriz D., orient. II. Ribeiro,
Jorge P., coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).