



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E DO  
DESENVOLVIMENTO

Elvis Paulo da Silva

**Efeitos da caminhada pós-prandial nos níveis glicêmicos em pessoas com  
diabetes *mellitus* tipo 2: uma revisão de escopo**

Florianópolis

2024

Elvis Paulo da Silva

**Efeitos da caminhada pós-prandial nos níveis glicêmicos em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2: uma revisão de escopo**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Evelise Maria Nazari

Florianópolis

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC. Dados inseridos pelo próprio autor.

Silva, Elvis Paulo da  
Efeitos da caminhada pós-prandial nos níveis glicêmicos em pessoas com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão de escopo / Elvis Paulo da Silva, Evelise Maria Nazari ; orientador, Evelise Maria Nazari, 2024.  
50 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Biologia Celular e do Desenvolvimento. 2. Diabetes Mellitus Tipo 2. 3. Hiperglicemia. 4. Caminhada. 5. Pós prandial. I. Nazari, Evelise Maria. II. Nazari, Evelise Maria. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento. IV. Título.

Elvis Paulo da Silva

**Efeitos da caminhada pós-prandial nos níveis glicêmicos em pessoas com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão de escopo**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 29 de julho de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profª Simone Van de Sande Lee, Drª  
Instituição UFSC

Prof. Geisson Marcos Nardi, Dr.  
Instituição UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Profª Juliana Dal-Ri Lindenau, Drª  
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profª Evelise Maria Nazari, Drª  
Orientadora

Florianópolis, 2024

Aos meus pais, minha esposa e meus filhos.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter-me concedido a Graça de enxergar com clareza o destino traçado para a minha vida.

Aos meus pais, os quais nunca mediram esforços para os meus estudos e, acima de tudo, foram a base sólida para a construção de quem hoje sou.

À minha esposa, amiga inseparável que preenche meu coração há 40 anos.

Aos meus filhos, simplesmente extraordinários.

À minha orientadora Profa. Dra. Evelise Nazari a qual, desde a primeira mensagem em março de 2019, passando pelos desafios da pandemia e após três solicitações de prorrogação, conduziu meus passos com uma visão em relação à ciência e ao cientista que, certamente, têm e terão forte influência em minhas produções na academia. Reforço meu estimado apreço por sua compreensão acerca das peculiaridades dos meus objetivos e da minha carreira.

Ao corpo docente do PPGBCD, por ter contribuído significativamente para o direcionamento não só da minha carreira como pesquisador, mas também nos negócios (Prof. Dr. Ricardo Garcez), em especial à Profa. Dra. Yara Muniz, por sua flexibilidade na minha admissão, à Profa. Dra. Juliana Lindenau, por sua flexibilidade na minha conclusão e à Profa. Dra. Yara Müller, por sua capacidade de inspirar através do ensino, além de permitir que a minha filha (aos 10 anos de idade) participasse de uma aula prática de morfologia.

Ao corpo discente do PPGBCD, que aceitou-me de maneira natural mesmo sendo eu um engenheiro de formação. Em especial à Jeanine Schutz, por ter salvo minha entrevista para a admissão, à Carla Davico, no auxílio com meu projeto de pesquisa e à Francielle Costa e Sabrina Cardoso, pelo empenho nas atividades realizadas conjuntamente ao longo do período letivo.

Ao Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HU-UFSC, em especial à Profa. Dra. Simone van de Sande Lee, ao Prof. Dr. Marcelo Ronsoni, à Dra. Manuella Michels e à Dra. Ana Clara d'Acampora, pela excelente condução do ensaio clínico iniciado em 2016, o qual trouxe à tona a evidência necessária e suficiente para que eu não desistisse dos meus objetivos.

À todos os cientistas que dedicaram suas carreiras ao exercício do método científico, uma vez que esta dissertação não traz um ineditismo per se, mas a compilação de um assunto a princípio multifacetado, sob a ótica ocaniana.

E, por fim, agradeço antecipadamente aos que contribuirão para a minha continuidade no caminho.

Pax et Bonum.

*As entidades não devem ser multiplicadas além do necessário, a natureza é por si econômica e não se multiplica em vão (OCKHAM, ca. 1.280-1.349 A.D.)*

## RESUMO

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) afeta mais de 500 milhões de pessoas em todos os continentes, existindo hoje poucas estratégias eficazes que contribuam para a redução desse número. Esta revisão de escopo tem como objetivo explorar as bases de dados de publicações científicas, buscando informações sobre os efeitos da caminhada realizada imediatamente após as refeições, sobre os níveis glicêmicos em pessoas com DM2. Para isto, foi utilizado o formato de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e extensão de meta-análise para revisões de escopo (PRISMA-ScR), com o levantamento sendo realizado em oito repositórios, através da definição dos descritores adequados para a busca. Assim, foram localizados 1.138 ensaios clínicos, dos quais sete atenderam aos critérios de entrada previamente estipulados. Entre as evidências apuradas, destaca-se o fato de todos os estudos apresentarem resultados positivos em ao menos um biomarcador glicêmico, ao considerar-se a intervenção onde é utilizada a caminhada pós-prandial. Com isto, a caminhada iniciada até 30 minutos após as refeições pode trazer benefícios para o controle glicêmico em pessoas com DM2.

**Palavras-chave:** atividade física; exercício; glicose; pico glicêmico; hemoglobina glicada; metformina.

## ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2D) affects more than 500 million people on all continents, and there are currently few effective strategies that contribute to reducing this number. This scoping review aims to explore scientific publication databases, seeking information on the effects of walking immediately after meals on glycemic levels in people with T2D. For this, the format of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis extension for scoping reviews (PRISMA-ScR) was used, with the survey being carried out in eight repositories, through the definition of appropriate descriptors for the search. Thus, 1,138 clinical trials were found, of which seven met the previously stipulated entry criteria. Among the evidence collected, it is worth highlighting the fact that all studies presented positive results in at least one glycemic biomarker, when considering the intervention where postprandial walking is used. Therefore, walking started within 30 minutes after meals can bring benefits to glycemic control in people with T2D.

**Keywords:** physical activity; exercise; glucose; glycemic spike; glycated hemoglobin; metformin.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Critérios laboratoriais para diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> e pré-diabetes	16
Figura 2 - Etiologia da hiperglicemia e da hiperinsulinemia	17
Figura 3 - O octeto de DeFronzo da hiperglicemia no DM2	18
Figura 4 - Representação esquemática dos fatores de risco e distúrbios nos mecanismos subjacentes à fisiopatologia do DM2	21
Figura 5 - Visão geral das complicações vasculares no DM2	22
Figura 6 - Redução da densidade apical de SGLT1 e da absorção de glicose nos enterócitos, induzida pela metformina	25
Figura 7 - Efeitos da AMPK em cada tipo tecidual	27
Figura 8 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos nas bases de dados utilizadas, de acordo com os critérios de entrada	34

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Busca de acordo com as características de cada base de dados	32
Quadro 2 – Descrição dos artigos selecionados para a revisão de escopo de acordo com o autor, ano de publicação, local do estudo, tamanho amostral, objetivos, resultados e conclusões	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<sup>18</sup> F-FDG	Fluorodeoxiglicose F 18
AMPK	Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase
AR	Agonista do Receptor
BVS	Biblioteca Virtual da Saúde
CCR	Capacidade Cardiorrespiratória
CINAHL	Cumulated Index in Nursing and Allied Health Literature
DeCS	Descritor em Ciências da Saúde
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DPP4	Dipeptidil Peptidase 4
Embase	Excerpta Medica Database
FCR	Frequência Cardíaca de Reserva
GLP-1	Glucagon Like Peptide 1
GLUT4	Glucose Transporter 4
HbA1c	Hemoglobina glicada
IAPP	Islet Amyloid Polypeptide
IDF	International Diabetes Federation
IκB	Inibidor de Fator Nuclear κB
Kcal	Quilo caloria
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
MCG	Medidor Contínuo de Glicose
MeSH	Medical Subject Headings
MET	Metabolic Equivalent Task
mTORC1	Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1
n	Tamanho da amostra
NF-κB	Fator Nuclear κB
PCC	População Conceito Contexto
PGC-1α	Peroxisome proliferator-activated receptor-Gamma Coactivator 1
PRISMA-ScR	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses - extension for Scoping Reviews

PURE	Prospective Urban and Rural Epidemiology
ROS	Espécie Reativa de Oxigênio
SGLT2	Cotransportador de Sódio Glicose 2
T2D	Type 2 diabetes mellitus
TLR4	Receptor do Tipo Toll 4
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TZD	Tiazolidinediona

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1 DIABETES <i>MELLITUS</i> : TIPOS E PREVALÊNCIA.....	16
1.2 FATORES DE RISCO E COMPLICAÇÕES DO DM2.....	20
1.3 GLICEMIA PÓS-PRANDIAL.....	23
1.4 ATIVIDADE FÍSICA.....	26
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>29</b>
<b>3 ARTIGO CIENTÍFICO - a ser submetido.....</b>	<b>30</b>
<b>4 CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DIABETES *MELLITUS*: TIPOS E PREVALÊNCIA

O diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico crônico, heterogêneo e com patogênese complexa. É caracterizado por níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia), que resulta de anormalidades na secreção ou na ação da insulina, ou em ambas. Cinco critérios podem ser utilizados para o diagnóstico do diabetes (Figura 1), sendo o exame de hemoglobina glicada (HbA1c) o padrão ouro não só para o diagnóstico, mas também para acompanhar a evolução da patologia (American Diabetes Association, 2024; Rodacki *et al.*, 2024).

Figura 1 - Critérios laboratoriais para diagnóstico de diabetes *mellitus* e pré-diabetes.

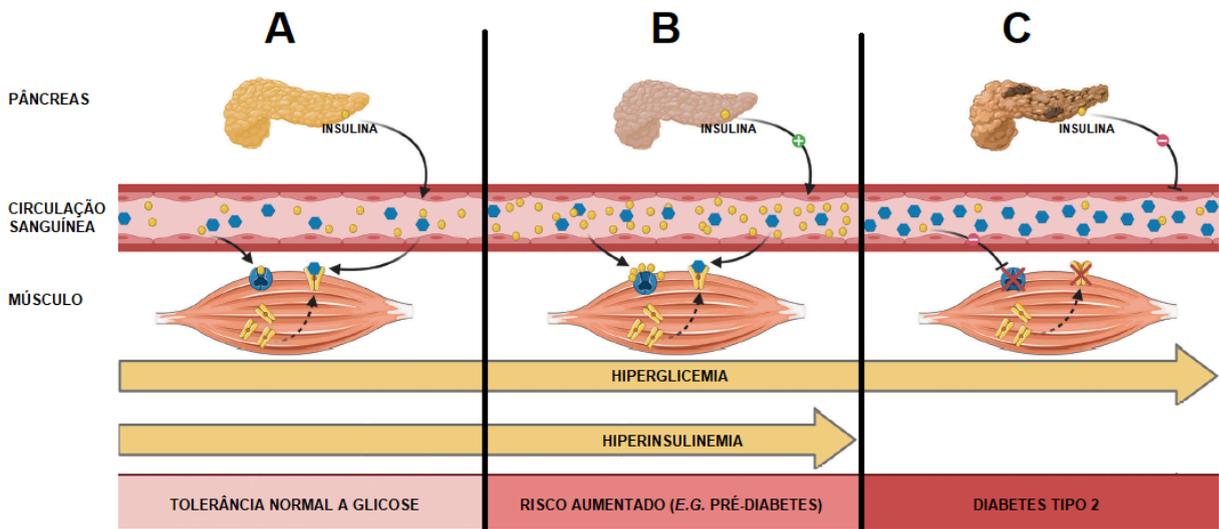
Critérios	Normal	Pré-diabetes	DM
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl) + sintomas	-	-	≥ 200
Glicemia de 1 hora no TTGO (mg/dl)	< 155	155-208	≥ 209
Glicemia de 2 horas no TTGO (mg/dl)	< 140	140-199	≥ 200
HbA1c (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

Fonte: Rodacki *et al.*, 2024.

A fisiopatologia e as definições do diabetes não são simples (Sakran *et al.*, 2022). Em geral, o diabetes pode ser classificado nas seguintes categorias: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) (devido à destruição das células beta, quase sempre com deficiência de insulina); diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (devido a um defeito progressivo na secreção de insulina no contexto da resistência à insulina). Dentro deste espectro existem vários subtipos: diabetes *mellitus* gestacional (DMG) (diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre de gravidez quando não havia diabetes previamente) e tipos específicos de diabetes devido a outras causas, por exemplo, síndromes de diabetes monogênicas (como diabetes neonatal e o diabetes de início precoce), doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística) e

diabetes induzido por medicamentos ou produtos químicos (American Diabetes Association, 2024). A hiperglicemia e a hiperinsulinemia são inicialmente o resultado da diminuição da captação de glicose estimulada pela insulina nos tecidos periféricos (resistência à insulina). Nos estágios iniciais da resistência à insulina, o aumento da secreção de insulina é normalmente suficiente para compensar a captação de glicose estimulada pela insulina e prevenir a hiperglicemia pós-prandial (Figura 2) (Gillen *et al.*, 2021).

Figura 2 - Etiologia da hiperglicemia e da hiperinsulinemia.

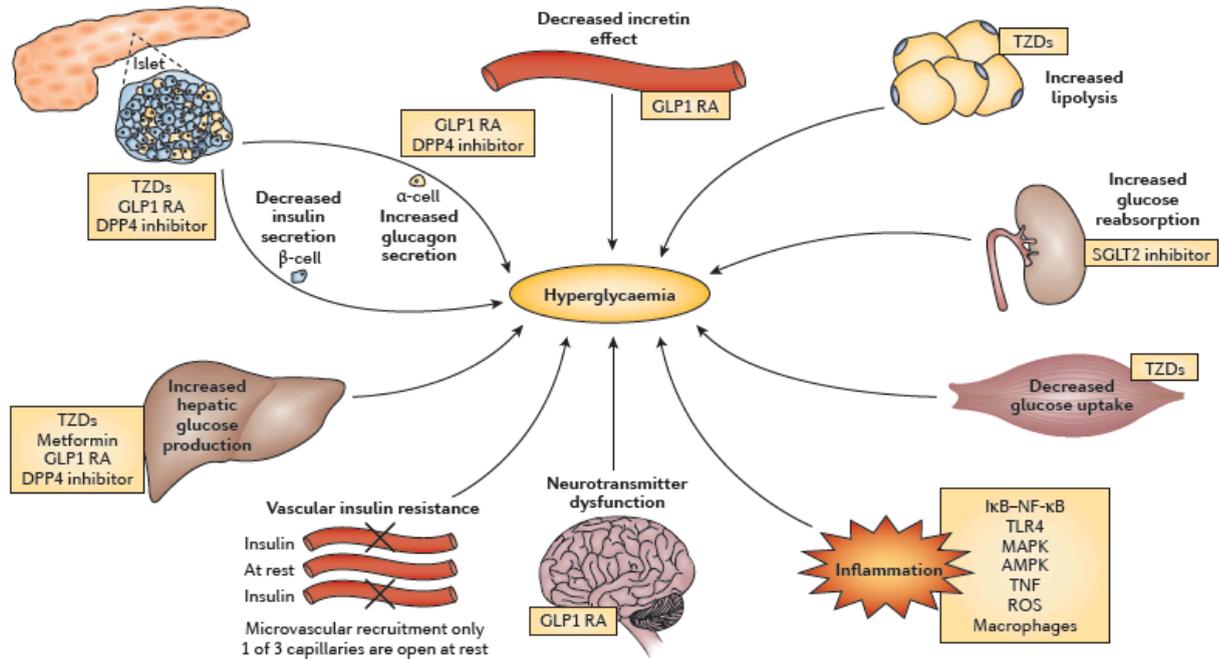


Aumento progressivo da glicose disponível na circulação sanguínea desde o estágio normal de tolerância a glicose (A) até o estabelecimento do diabetes tipo 2 (C) e da secreção de insulina desde o estágio normal de tolerância a glicose (A), até um estágio intermediário da progressão da doença (B). Glicose (hexágono azul), insulina (círculo amarelo), receptor de insulina muscular (receptor azul) e transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) (transportador amarelo).

Fonte: Adaptado de Gillen *et al.*, 2021.

Em relação ao DM2, diversos fatores contribuem para a instalação do quadro patológico (Figura 3), sendo a resistência à insulina nos músculos e no fígado e a redução do número de células beta os principais defeitos fisiopatológicos (DeFronzo, 2009; DeFronzo *et al.*, 2015; Galicia-Garcia *et al.*, 2020). Mesmo que ambos os processos ocorram no início da patogênese e contribuam para o desenvolvimento da doença, a disfunção de células beta é o fator determinante para o aparecimento da hiperglicemia (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Figura 3 - O octeto de DeFronzo da hiperglicemia no DM2.



A resistência à insulina nos músculos e no fígado e o comprometimento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas são os principais defeitos no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A resistência das células beta ao peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1) contribui para a falha progressiva na função das células beta, enquanto níveis aumentados de glucagon e a maior sensibilidade hepática ao glucagon contribuem para a produção excessiva de glicose pelo fígado. A resistência insulínica nos adipócitos resulta em lipólise acelerada e aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, os quais agravam a resistência à insulina nos músculos e no fígado, além de contribuírem para a falência das células beta. O aumento da reabsorção da glicose renal pelo cotransportador de sódio glicose 2 (SGLT2) e o aumento do limiar para a excreção da glicose através da urina contribuem para a manutenção da hiperglicemia. A resistência aos efeitos supressores do apetite pela insulina, a leptina, o GLP1, a amilina e o peptídeo YY, bem como o baixo nível de dopamina cerebral e o aumento dos níveis de serotonina cerebral, contribuem para o ganho de peso, o que exacerba a resistência subjacente. Ao octeto de DeFronzo deve ser adicionada a resistência vascular à insulina e a inflamação, formando o décado de DeFronzo. AMPK: proteína quinase ativada por adenosina monofosfato; DPP4: dipeptidil peptidase 4; IκB: inibidor de NF-κB; MAPK: proteína quinase ativada por mitógeno; NF-κB: fator nuclear κB; AR: agonista do receptor; ROS: espécie reativa de oxigênio; TLR4: receptor do tipo Toll 4; TNF: fator de necrose tumoral; TZDs: tiazolidinedionas.

Fonte: DeFronzo *et al.*, 2015.

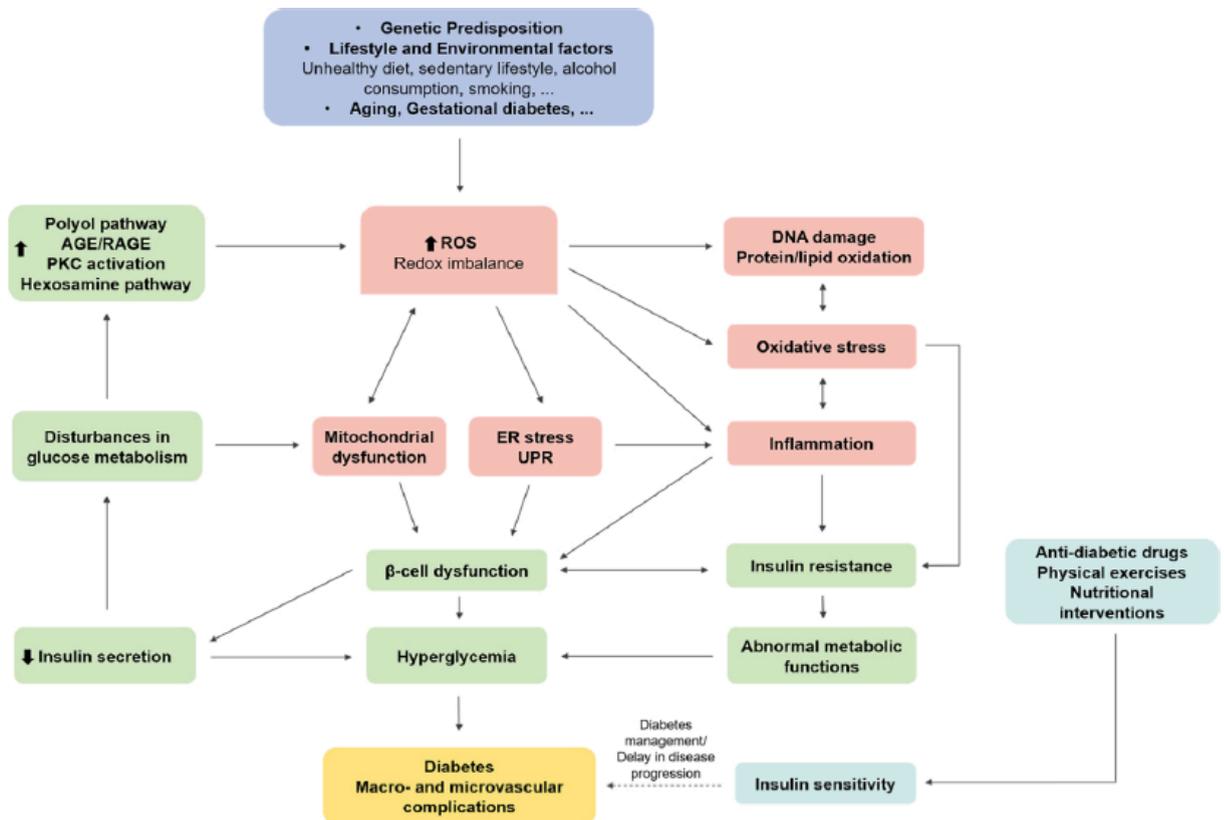
Estima-se para o Brasil uma prevalência de 9,2% para o DM2, variando de 6,3% no Norte a 12,8% no Sudeste, entretanto deve ser considerada uma proporção de subnotificação da doença de 42,5%, a qual ultrapassa 70% na Região Norte (Muzy *et al.*, 2021). O período da pandemia aumentou significativamente a taxa de crescimento dos casos autorreferidos de DM2 em todas as regiões brasileiras, entre os anos de 2020 e 2021 (Leal *et al.*, 2024). São mais de 500 milhões de indivíduos adultos no mundo com DM2 (IDF, 2021). Na China a prevalência alcança 18,8% das pessoas com mais de 65 anos (Yan *et al.*, 2022), atingindo 33,6% dos homens maiores de 18 anos no Bahrein (Meo *et al.*, 2019) e cerca de 32 milhões de adultos nos Estados Unidos, além de 80 milhões de indivíduos com pré-diabetes neste mesmo país (Yu *et al.*, 2024).

A caracterização precisa da heterogeneidade no DM2 pode ajudar a individualizar o cuidado e melhorar os resultados (Shepherd *et al.*, 2018). Dada a complexa fisiopatologia e genética do DM2, a aplicação de abordagens de medicina de precisão é um desafio. Fundamental para esse esforço é uma melhor compreensão de subtipos específicos (Misra *et al.*, 2023). Existem muitos estudos sobre subtipos de diabetes tipo 2. A literatura reflete diversas abordagens baseadas na presença ou ausência de uma ou mais características clínicas simples ou biomarcadores e, mais recentemente, métodos sofisticados que implantam aprendizado de máquina ou usam dados ômicos. Abordagens de classificação, como métodos de agrupamento para categorizar essa heterogeneidade, mostram diferenças entre grupos na progressão para complicações ou necessidade de tratamento com insulina. Essas abordagens consideram características clínicas no momento do diagnóstico, ou informações clínicas combinadas com dados genéticos para caracterizar a heterogeneidade da doença (Ahlqvist *et al.*, 2018; Mahajan *et al.*, 2018; Udler *et al.*, 2018). Abordagens mais simples são mais facilmente implementadas em todos os ambientes de recursos, enquanto abordagens complexas podem ter maior precisão na classificação da heterogeneidade. A amplitude e o alcance das evidências a favor da subclassificação do DM2 não foram, até o momento, examinados minuciosamente (Misra *et al.*, 2023).

## 1.2 FATORES DE RISCO E COMPLICAÇÕES DO DM2

A obesidade desempenha um papel importante na homeostática regulação da glicose sistêmica, devido à sua influência no desenvolvimento de resistência à insulina, através do seu efeito sobre a sensibilidade dos tecidos a este hormônio. Entretanto, não são todos os pacientes com DM2 que apresentam sobrepeso ou obesidade (Fujimoto, 2000). O aumento do teor de gordura corporal, uma característica da obesidade, é um importante fator de risco para o DM2 não só quantitativamente, mas também qualitativamente, através da distribuição da gordura corporal, definindo assim o desenvolvimento de resistência à insulina e subsequentemente hiperglicemia. O aumento da gordura abdominal ou visceral tem sido frequentemente associado ao DM2 (Kahn *et al.*, 2006). Entre as alterações celulares induzidas pela hiperglicemia (Figura 4), a superprodução de espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, o estresse oxidativo, acompanhado por uma resposta antioxidante reduzida e vias de reparo do DNA prejudicadas, representam mecanismos essenciais subjacentes à fisiopatologia do DM2 e ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares (Lima *et al.*, 2022). Os parâmetros lipídicos constituem um importante fator de risco para o DM2. Concentrações plasmáticas elevadas de colesterol total, triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade são encontradas em pacientes que apresentam neuropatia diabética concomitante, aumentando ainda mais o risco cardiovascular. Além disso, a função renal em pacientes diabéticos deteriora-se gradualmente com o aumento dos níveis de ácido úrico, os quais também estão associados a um risco aumentado de retinopatia (Chen *et al.*, 2024).

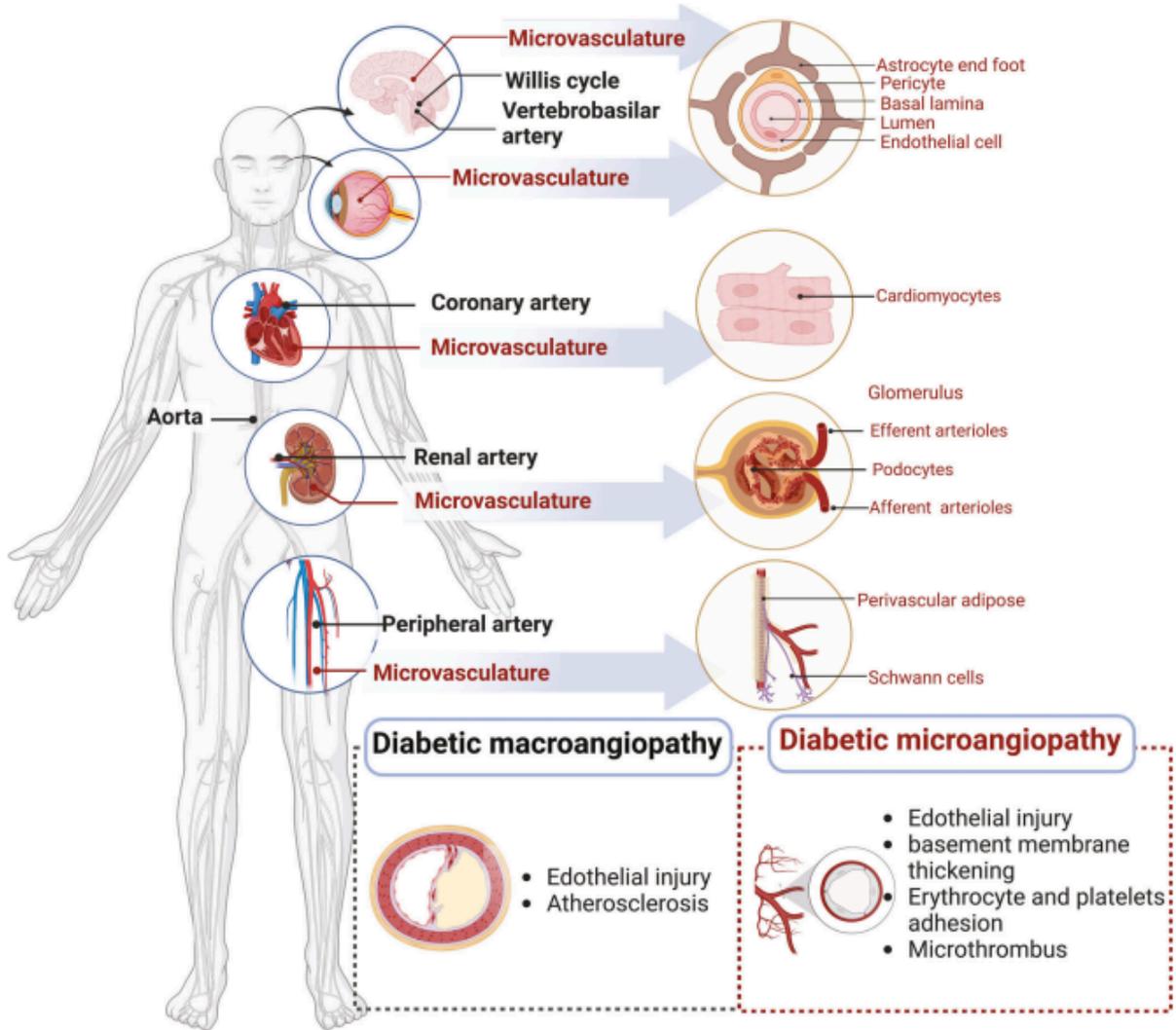
Figura 4 - Representação esquemática dos fatores de risco e distúrbios nos mecanismos subjacentes à fisiopatologia do DM2.



Fonte: Lima *et al.*, 2022.

Os sintomas e a progressão das complicações nos pacientes com DM2 são heterogêneas, o que pode levar a um atraso no diagnóstico, múltiplas anormalidades fisiopatológicas e suscetibilidade variável a complicações. Embora haja hereditariedade no risco de desenvolvimento do DM2, sabe-se menos sobre o componente genético das suas complicações (Mansour *et al.*, 2023). As complicações do DM2 podem ser classificadas como complicações microvasculares, como retinopatia, neuropatia e nefropatia, ou complicações macrovasculares, incluindo doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas (Figura 5) (Li *et al.*, 2023).

Figura 5 - Visão geral das complicações vasculares no DM2.



Fonte: Li *et al.*, 2023.

Uma proporção substancial de pacientes com DM2 já apresenta complicações do diabetes no momento do diagnóstico, como mencionado anteriormente (An *et al.*, 2021). As evidências destacam consistentemente a ligação entre altos níveis de glicemia e o desenvolvimento de resultados cardiovasculares adversos. Níveis elevados de HbA1c demonstraram estar associados a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos (Bancks *et al.*, 2023). O manejo eficiente do DM2 vai além do controle intensivo da glicemia, envolve também a gestão abrangente de fatores de risco cardiovasculares adicionais, incluindo

dislipidemia e hipertensão, através de modificação do estilo de vida e farmacoterapia (Kunutsor *et al.*, 2024).

Os picos glicêmicos após as refeições podem trazer prejuízos a vários sistemas do organismo, incluindo o vascular e o hematopoiético, contribuindo coletivamente para a elevação do risco de doenças cardiovasculares no DM2 (Hanssen *et al.*, 2020).

### 1.3 GLICEMIA PÓS-PRANDIAL

Dietas com alto índice glicêmico e alta carga glicêmica estão associadas ao aumento da resistência à insulina e ao comprometimento da função das células beta, o que por sua vez pode aumentar o risco de diabetes (Hardy *et al.*, 2020). O índice glicêmico classifica os alimentos que contêm carboidratos com base na resposta glicêmica pós-prandial, sendo que a carga glicêmica descreve a qualidade e a quantidade de carboidratos em um alimento, sendo calculada como o produto do índice glicêmico pela quantidade de carboidratos disponíveis em uma porção de alimento (Ivonne *et al.*, 2010). O estudo prospectivo de epidemiologia urbana e rural (PURE) examinou as associações entre o índice glicêmico e a carga glicêmica com o DM2 incidente, usando dados de 127.594 indivíduos de 20 países, concluindo que dietas com alto índice glicêmico e alta carga glicêmica foram associadas a um maior risco de incidência de DM2 em uma coorte multinacional abrangendo cinco continentes. As descobertas sugerem que consumir dietas com baixo índice glicêmico e baixa carga glicêmica pode prevenir o desenvolvimento do DM2 (Miller *et al.*, 2024).

Quatro enzimas são responsáveis pela digestão completa do amido em glicose. As  $\alpha$ -amilases salivares e pancreáticas, em virtude de serem endo-hidrolases, clivam ligações intramoleculares produzindo dextrina curta linear e ramificada. A mistura resultante então sofre hidrólise nas extremidades não redutoras através da ação de duas exo-hidrolases das vilosidades do intestino delgado: a sacarose-isomaltase e a maltase-glucoamilase. Ao consumir produtos ricos em amido, indivíduos com DM2 apresentam hiperglicemia pós-prandial (Kalinovskii *et al.*, 2023).

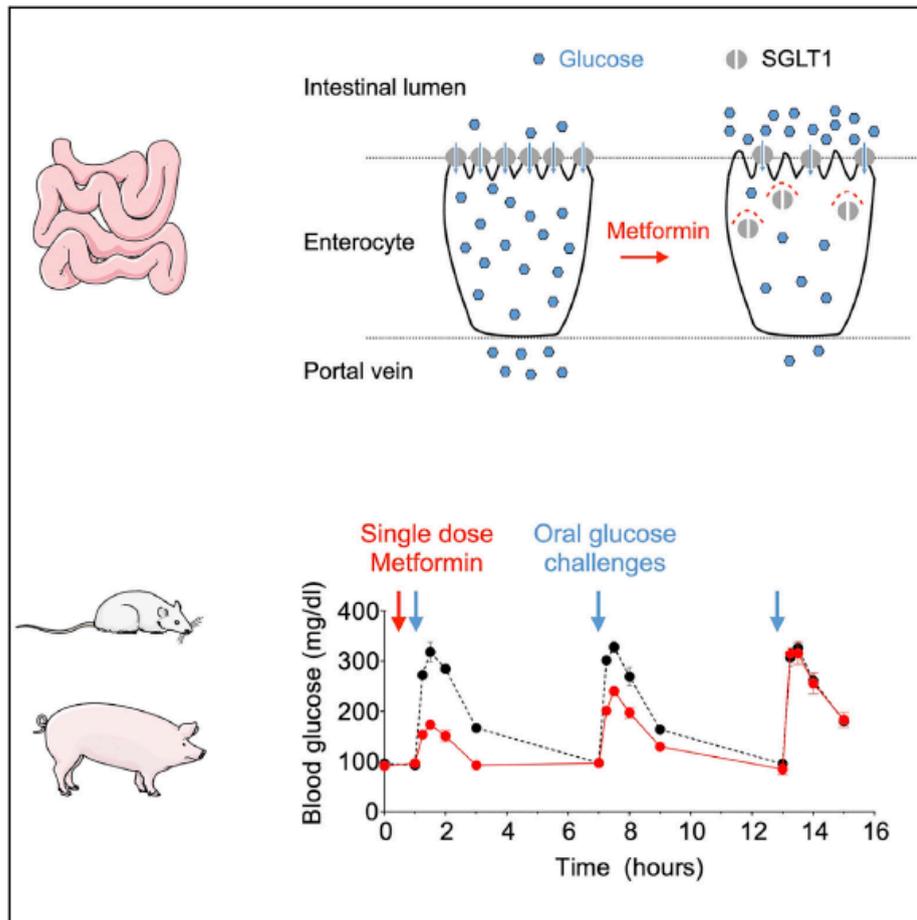
O bicarbonato sérico baixo está intimamente relacionado ao DM2. Zhang e colaboradores (2022a) investigaram os efeitos da concentração de bicarbonato nas células beta pancreáticas, observando que o alto teor de bicarbonato no meio de cultura celular aumentou significativamente a secreção de insulina induzida por glicose em ilhotas de camundongo. Um estudo transversal com 825 participantes saudáveis, níveis mais elevados de bicarbonato sérico foram inversamente associados tanto ao pré-diabetes como à inflamação subclínica nos homens, mas não nas mulheres (Omar *et al.*, 2023).

Ao encontro do relato anterior, o efeito do pH na interação da insulina com seu receptor nos tecidos alvo foi modelado quantitativamente por Waelbroeck em 1982, indicando que alguns resíduos da insulina e/ou do receptor devem ser protonados ou deprotonados, para que ocorra a ligação. O estudo definiu uma curva em forma de sino com valores máximos entre 7,4 e 8,0 (15 °C). A acidose, devido aos seus efeitos nas vias reguladas pela insulina, pode aumentar a proteólise, a lipólise e inibir o crescimento e a proliferação celulares. Na medida em que os níveis reduzidos do pH são um estresse anormal no sistema, a neutralização do excesso de ácido pode ser uma chave para reverter alguns dos efeitos fisiopatológicos contínuos, induzidos por alterações na regulação da sinalização da insulina (Frassetto e Masharani, 2024).

A metformina é o antidiabético mais prescrito como primeira linha de tratamento no DM2 (Chaudhary e Kulkarni, 2024). Em um estudo recente de Zubiaga e colaboradores, foi explorado o efeito da droga no mecanismo de transporte de glicose intestinal, onde reduziu transitoriamente a densidade apical do transportador de glicose dependente de sódio 1 (SGLT1) e diminuiu a absorção de glicose, sem alterações nos níveis de mRNA desta proteína (Figura 6). Administrado uma hora antes da ingestão de uma carga glicêmica em roedores, reduziu a resposta pós-prandial à glicose, sendo que este efeito foi anulado em camundongos knockout para SGLT1 (Zubiaga *et al.*, 2023). Xie e colaboradores (2024) avaliaram os efeitos da farmacocinética da metformina na redução dos níveis plasmáticos de glicose e no aumento dos níveis plasmáticos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e insulina, encontrando uma redução nos níveis plasmáticos de glicose significativamente maior quando a metformina foi administrada uma hora antes da

infusão de glicose em pessoas com DM2, comparando-se com o uso da droga concomitantemente a glicose.

Figura 6 - Redução da densidade apical de SGLT1 e da absorção de glicose nos enterócitos, induzida pela metformina.



SGLT1: transportador de sódio glicose do tipo 1.

Fonte: Zubiaga *et al.*, 2023.

Com relação ao controle glicêmico em pessoas com DM2, as diretrizes recomendam a redução e manutenção dos níveis de HbA1c abaixo de 7% desde o diagnóstico, na maioria dos pacientes (American Diabetes Association, 2024). No entanto, apesar do aumento no número de medicamentos anti-hiperglicêmicos e a adoção de terapia combinada, uma alta proporção de pessoas com DM2 ainda não consegue atingir as metas de tratamento de HbA1c (Kunutsor *et al.*, 2024). A glicemia pós-prandial em pessoas com DM2, correlaciona-se de maneira mais

significativa com a HbA1c do que a glicemia em jejum, ou o teste aleatório de glicemia (Ansari *et al.*, 2023).

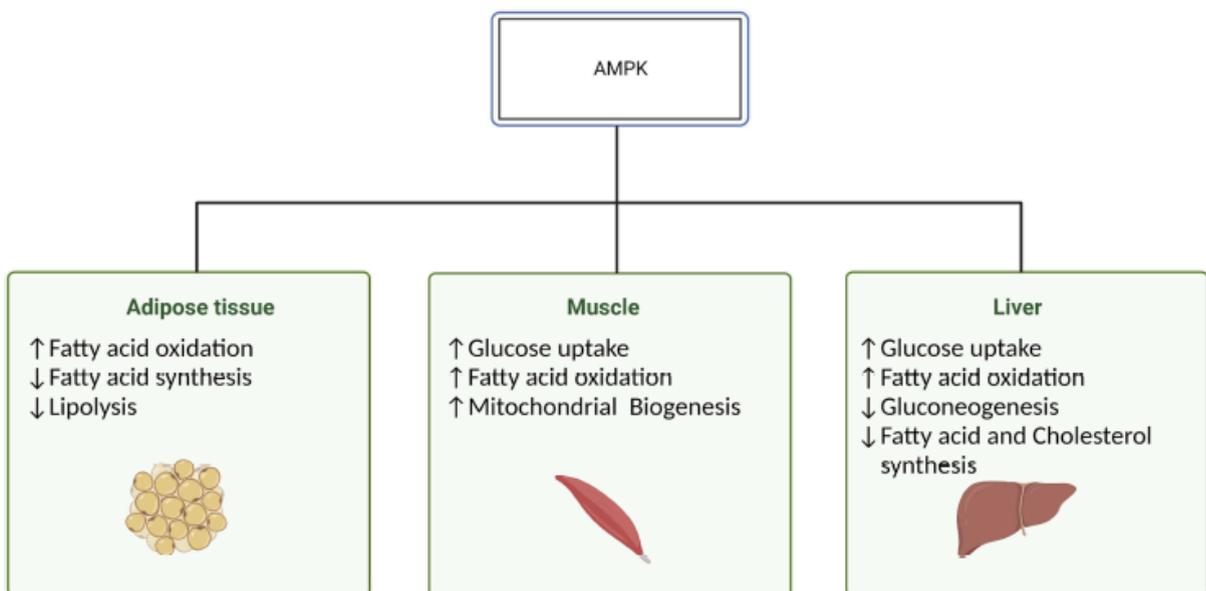
#### 1.4 ATIVIDADE FÍSICA

A melhora da capacidade cardiorrespiratória em pessoas com DM representa uma tarefa terapêutica importante e pode ser alcançada principalmente com treinamento físico, ao invés do tratamento farmacológico. A atividade física pode reduzir o peso corporal e melhorar o controle glicêmico, bem como a estrutura e função do ventrículo esquerdo (Tadic *et al.*, 2021). Em indivíduos com peso normal, o baixo condicionamento físico foi associado a chances 2,2 vezes maiores de resistência à insulina em mulheres e 2,8 vezes maiores em homens. O impacto do condicionamento físico permaneceu significativo para indivíduos com sobrepeso e obesos (Clarke *et al.*, 2020). Uma meta-análise recente de 22 estudos observacionais incorporando 1,6 milhão de indivíduos (40.286 casos incidentes de DM2) relatou que o risco relativo de DM2 foi 8% menor por incremento de 1 equivalente metabólico de tarefa (MET) no condicionamento físico, após ajuste para adiposidade. Contudo, melhorar a aptidão física não tem sido um objetivo de intervenção explícito em nenhum dos grandes ensaios de prevenção da diabetes já realizados. Portanto, ainda não está claro se o condicionamento físico está causalmente ligado ao risco de DM2 (Cai *et al.*, 2023).

A caminhada é uma forma simples e eficaz de intervenção que pode ser facilmente integrada na rotina diária, capaz de minimizar os riscos de desenvolvimento de doenças crônicas como o DM2. Embora alguns benefícios da atividade física sejam agudos, a atividade física regular e sustentada é necessária para a manutenção dos efeitos (Ungvari *et al.*, 2023). O treinamento aeróbico aumenta a expressão e/ou atividade de proteínas sinalizadoras chave envolvidas na regulação da captação e metabolismo de glicose no músculo esquelético, como a translocação do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4) mediada por proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) (Silva *et al.*, 2024). No músculo esquelético, a AMPK leva a um aumento na oxidação da glicose e dos ácidos graxos, enquanto a ativação crônica promove a biogênese mitocondrial. Além do

aumento induzido pela AMPK na captação de glicose e oxidação de ácidos graxos, uma diminuição na gliconeogênese e na síntese de ácidos graxos e colesterol é observada nos hepatócitos. Finalmente, a AMPK leva a um aumento na oxidação de ácidos graxos e atenuação da síntese de ácidos graxos e lipólise nos adipócitos (Figura 7) (Jevtovic, 2021).

Figura 7 - Efeitos da AMPK relacionados ao DM2 em cada tipo tecidual.



A ativação da AMPK promove vias de produção de energia ao mesmo tempo que encerra os processos que requerem o aporte de energia. AMPK: proteína quinase ativada por adenosina monofosfato.

Fonte: Jevtovic, 2021.

Indivíduos menos ativos, com ou sem doenças cardiovasculares, correm maior risco de eventos cardíacos agudos relacionados ao exercício, sendo necessária uma abordagem gradual com aumento na intensidade do exercício até valores entre 40% e 59% da sua capacidade cardiorrespiratória (CCR), sem aumentar o risco cardiovascular. Intensidades acima de 60% da CCR são comumente associadas ao desencadeamento de eventos cardiovasculares agudos relacionados ao exercício (Franklin *et al.*, 2020). Além do risco cardiovascular, exercícios de alta intensidade podem aumentar os níveis de catecolaminas, que estimulam a degradação do glicogênio hepático e a produção de glicose a uma taxa

que excede a captação muscular (Flockhart *et al.*, 2022). Em contrapartida, velocidades baixas de caminhada são associadas a pessoas com risco cardiovascular aumentado (Alves *et al.*, 2017; Chehuen *et al.*, 2021).

A obtenção de níveis abaixo do diagnóstico por um período mínimo de seis meses, sem farmacoterapia, é descrita como remissão do DM2 (Khamis, 2023). Considerando-se o crescente número de indivíduos na população mundial com condições patológicas diretamente relacionadas ao DM2, a busca por novas ferramentas eficazes e viáveis para a remissão desta condição foram a mola propulsora desta dissertação, cujo intuito é explorar a literatura científica em busca de evidências que relacionem a caminhada realizada logo após as refeições, com a hiperglicemia em pessoas com DM2.

## **2 OBJETIVO**

Realizar uma revisão de escopo para explorar as evidências disponíveis na literatura científica, sobre os efeitos da caminhada pós-prandial nos níveis glicêmicos em pessoas com DM2.

### 3 ARTIGO CIENTÍFICO - a ser submetido

## Efeitos da caminhada pós-prandial nos níveis glicêmicos em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2: uma revisão de escopo

Elvis Paulo da Silva<sup>1</sup>, Evelise Maria Nazari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Santa Catarina. Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética. Florianópolis, SC, Brasil

---

### RESUMO

**OBJETIVO:** Mapear os efeitos da caminhada realizada imediatamente após as refeições, sobre os níveis glicêmicos em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

**MÉTODOS:** Revisão de escopo utilizando o formato de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e extensão de meta-análise para revisões de escopo (PRISMA-ScR), com o levantamento sendo realizado em oito repositórios, considerando-se somente ensaios clínicos, publicados até junho de 2024, na língua inglesa, onde ao menos uma intervenção seja a caminhada iniciada até 30 minutos após a refeição, com grupo controle, medição de ao menos um biomarcador glicêmico no período pós-prandial, em pessoas com DM2.

**RESULTADOS:** Foram localizados 1.138 ensaios clínicos, dos quais sete atenderam aos critérios de entrada previamente estipulados. Entre as evidências apuradas, destaca-se o fato de todos os estudos apresentarem redução significativa, em ao menos um nível glicêmico, durante o período pós-prandial, considerando-se a intervenção onde é utilizada a caminhada iniciada até 30 minutos após as refeições.

**CONCLUSÕES:** Os resultados encontrados nesta revisão posicionam a caminhada pós-prandial como uma abordagem adjuvante no controle glicêmico em pessoas com DM2.

**DESCRITORES:** Caminhada. Pós-prandial. Hiperglicemia. Diabetes Tipo 2. Pico Glicêmico. Hemoglobina Glicada.

## INTRODUÇÃO

São mais de 500 milhões de indivíduos adultos no mundo com diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>. Na China a prevalência alcança 18,8% das pessoas com mais de 65 anos<sup>2</sup>, atingindo 33,6% dos homens maiores de 18 anos no Bahrein<sup>3</sup> e cerca de 32 milhões de adultos nos Estados Unidos, além de 80 milhões de indivíduos com pré-diabetes neste mesmo país<sup>4</sup>. Estima-se para o Brasil uma prevalência de 9,2% para o DM2, variando de 6,3% no Norte a 12,8% no Sudeste, entretanto deve ser considerada uma proporção de subnotificação da doença de 42,5%, a qual ultrapassa 70% na Região Norte<sup>5</sup>. O período da pandemia aumentou significativamente a taxa de crescimento dos casos autorreferidos de DM2 em todas as regiões brasileiras, entre os anos de 2020 e 2021<sup>6</sup>.

A resistência à insulina nos músculos e no fígado e a insuficiência das células beta, representam os principais defeitos fisiopatológicos no DM2<sup>7-9</sup>. Mesmo que ambos os processos ocorram no início da patogênese e contribuam para o desenvolvimento da doença, a disfunção de células beta é o fator determinante para o aparecimento da hiperglicemia<sup>9</sup>.

A hiperglicemia é a principal característica metabólica do DM2, como consequência da resistência à insulina e da disfunção das células beta. Entre as alterações celulares induzidas pela hiperglicemia, a superprodução de espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, o estresse oxidativo, acompanhado por uma resposta antioxidante reduzida e vias de reparo do DNA prejudicadas, representam mecanismos essenciais subjacentes à fisiopatologia do DM2 e ao desenvolvimento de complicações<sup>10</sup>. Os picos glicêmicos após as refeições podem trazer prejuízos a vários sistemas do organismo, incluindo o vascular e o hematopoiético, contribuindo coletivamente para a elevação do risco de doenças cardiovasculares no DM2<sup>11</sup>. A glicemia pós-prandial em pessoas com DM2, correlaciona-se de maneira mais significativa com a hemoglobina glicada (HbA1c) do que a glicemia em jejum, ou o teste aleatório de glicemia<sup>12</sup>.

As intervenções no estilo de vida (dieta e atividade física) têm um efeito significativo na glicemia em pacientes com DM2<sup>13</sup>. A caminhada é uma forma simples e eficaz de intervenção, que pode ser facilmente integrada na rotina diária, capaz de minimizar os riscos de desenvolvimento de doenças crônicas como o DM2. Embora alguns benefícios sejam agudos, a caminhada regular e sustentada é necessária para a manutenção dos efeitos relacionados a diminuição dos níveis glicêmicos<sup>14</sup>. O treinamento aeróbico aumenta a expressão e/ou atividade de proteínas sinalizadoras chave envolvidas na regulação da captação e metabolismo de glicose no músculo esquelético, como a translocação do transportador de glicose do tipo 4 GLUT4 mediada por AMPK<sup>15</sup>. Indivíduos menos ativos, com ou sem doenças cardiovasculares, correm maior risco de eventos cardíacos agudos relacionados ao exercício, sendo necessária uma abordagem gradual com aumento na intensidade do exercício até valores entre 40% e 59% da sua capacidade cardiorrespiratória (CCR), sem aumentar o risco cardiovascular. Intensidades acima de 60% da CCR são comumente associadas ao desencadeamento de eventos cardiovasculares agudos relacionados ao exercício<sup>16</sup>. Além do risco cardiovascular, exercícios de alta intensidade podem aumentar os níveis de catecolaminas, que estimulam a degradação do glicogênio hepático e a produção de glicose a uma taxa que excede a captação muscular<sup>17</sup>. Em contrapartida, velocidades baixas de caminhada são associadas a pessoas com risco cardiovascular aumentado<sup>18-19</sup>.

A obtenção de níveis abaixo do diagnóstico por um período mínimo de seis meses, sem farmacoterapia, é descrita como remissão do DM2<sup>20</sup>. Considerando-se o crescente número de indivíduos na população mundial com condições patológicas diretamente relacionadas ao DM2, a busca por novas ferramentas eficazes e viáveis para o controle glicêmico não medicamentoso, visando a remissão desta condição, foram a mola propulsora desta revisão de escopo, cujo intuito é explorar a literatura científica em busca de evidências que relacionem a caminhada realizada logo após as refeições, com a hiperglicemia em pessoas com DM2.

## MÉTODOS

Esta revisão de escopo empregou o formato de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e extensão de meta-análise para revisões de escopo (PRISMA-ScR) e a abordagem de revisão de escopo<sup>21-27</sup>, sendo passível de registro na base de dados Open Science Framework de revisões de escopo ou no Figshare.

A definição da questão norteadora utilizou a estratégia PCC (População: pessoas com DM2; Conceito: caminhada pós-prandial e Contexto: hiperglicemia): quais os efeitos da caminhada pós-prandial na hiperglicemia em pessoas com DM2?

Foram considerados nesta revisão de escopo somente ensaios clínicos em pessoas com DM2, publicados até junho de 2024, na língua inglesa, onde ao menos uma intervenção seja a caminhada iniciada até 30 minutos após a refeição, com grupo controle e a medição da glicemia no período pós-prandial.

Para a realização da busca nas bases de dados bibliográficos, foram inicialmente definidas as palavras-chave com base no tema deste trabalho: caminhada, pós-prandial, hiperglicemia e diabetes tipo 2. Com isto, foi realizada a pesquisa por descritores e sinônimos no Medical subject headings (MeSH) e no descritor em ciências da saúde (DeCS), sendo definidos os seguintes: walking, postprandial, hyperglycemia e type 2 diabetes.

Utilizando os descritores acima, foram construídas as strings de busca de acordo com as características de cada base de dados (Quadro 1).

**Quadro 1.** Busca de acordo com as características de cada base de dados.

BASE DE DADOS	STRING DE BUSCA
BVS	(walking) AND ((postprandial) OR (post meal)) AND ((hyperglycemia) OR (blood glucose)) AND (diabetes)
CINAHL	walking AND postprandial "post meal" AND hyperglycemia "blood glucose" AND diabetes
Cochrane	(walking) AND ((postprandial) OR (post meal)) AND ((hyperglycemia) OR (blood glucose)) AND (diabetes)
Embase	('walking'/exp OR walking) AND (postprandial OR 'post meal' OR (post AND ('meal'/exp OR meal))) AND ('hyperglycemia'/exp OR hyperglycemia OR 'blood glucose'/exp OR 'blood glucose' OR (('blood'/exp OR blood) AND ('glucose'/exp OR glucose))) AND

	('diabetes'/exp OR diabetes)
PubMed	(walking) AND ((postprandial) OR (post meal)) AND ((hyperglycemia) OR (blood glucose)) AND (diabetes)
Scopus	(walking) AND ((postprandial) OR (post meal)) AND ((hyperglycemia) OR (blood glucose)) AND (diabetes)
Springer*	walking AND diabetes AND "postprandial blood glucose"
Web of Science	(walking) AND ((postprandial) OR (post meal)) AND ((hyperglycemia) OR (blood glucose)) AND (diabetes)

## RESULTADOS

A busca nas bases de dados bibliográficos identificou 1.138 artigos científicos. Utilizando-se o software Zotero (versão 6.0.36), foram removidos 506 artigos duplicados, 254 artigos após a análise do título e 363 artigos após a leitura do resumo, restando 17 trabalhos para a leitura integral, sendo classificados sete artigos de acordo com os critérios de entrada (Figura).

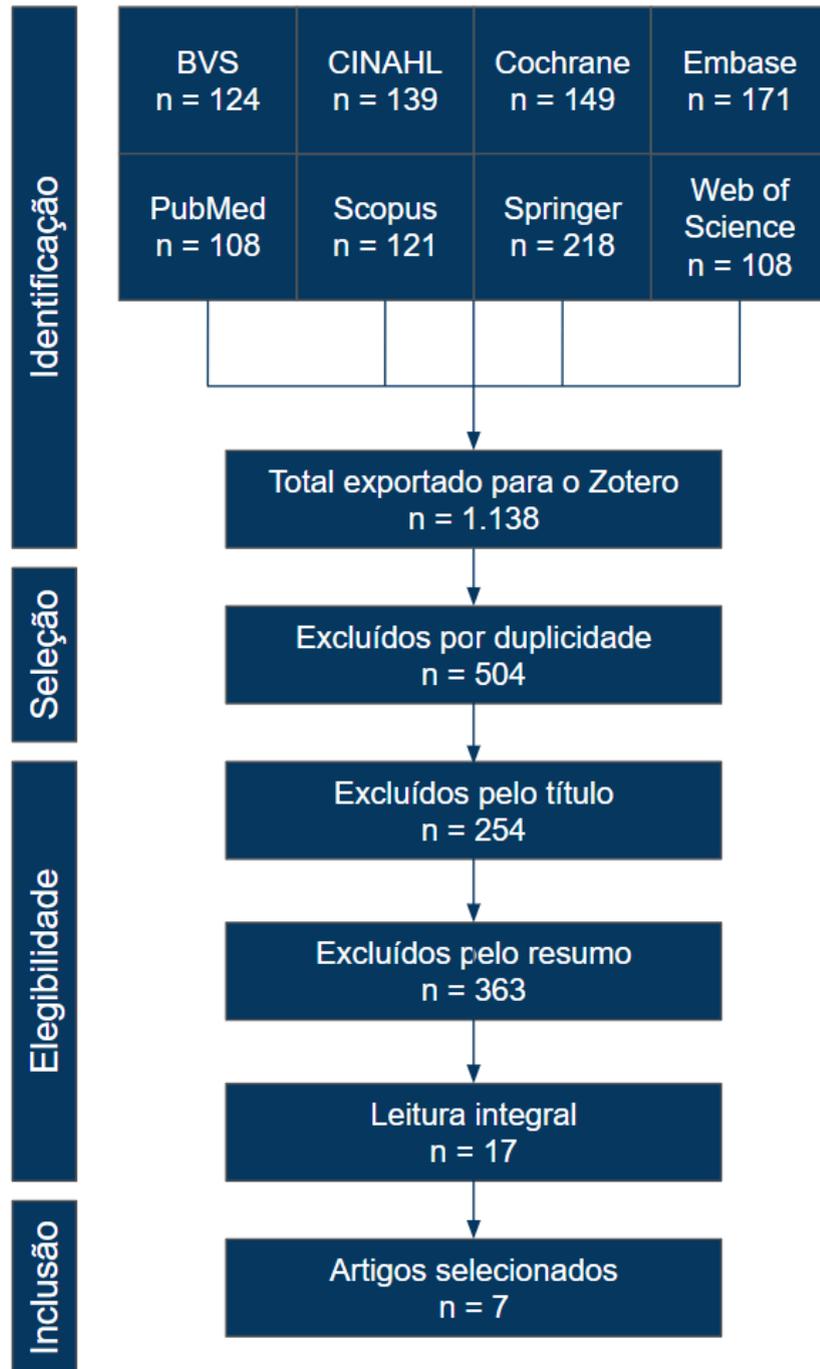
Do total, 71% dos ensaios foram realizados na última década, sendo o mais recente em 2018 e o mais antigo em 1999. Considerando-se a geografia, os Estados Unidos despontam com 57% das pesquisas, seguido por China (14%), Índia (14%) e Japão (14%). Em relação a nacionalidade das editoras, 71% têm sede nos Estados Unidos, 14% na Holanda e 14% no Reino Unido (Quadro 2).

Entre os métodos para a medição dos biomarcadores relacionados à glicemia, foram utilizados os medidores contínuos de glicose (3 artigos), glicosímetros (3) e catéter (1), sendo o índice mais utilizado o pico glicêmico pós-prandial (6), seguido da área sob a curva (4), glicose média (2), incremento da área sob a curva (1), HbA1c (1), duração da hiperglicemia (1) e coeficiente de variação (1).

Dois ensaios não definiram explicitamente o uso de refeições padronizadas, sendo que os outros cinco definiram um conteúdo calórico entre 450 e 1.000 Kcal. A refeição mais utilizada para a intervenção através da caminhada pós-prandial foi o jantar (4), seguido pelo café da manhã (3) e almoço (2), sendo que Pahra e colaboradores<sup>28</sup> testaram as três refeições.

Em relação ao tempo de caminhada após cada refeição analisada, houve variação entre 15 e 60 minutos de duração, sendo os períodos mais utilizados os de 20 minutos (3) e 30 minutos (3). Independentemente do período, todos os grupos que realizaram a caminhada logo após as refeições obtiveram redução em ao menos um indicador da glicemia pós-prandial, ao comparar-se com os grupos que não realizaram a caminhada, a fizeram antes da refeição, ou executaram outra atividade física. Destaca-se o trabalho de Pahra *et al.*<sup>29</sup>, onde a intervenção foi realizada pelos 62 participantes de maneira cruzada, ou seja, nos primeiros 60 dias 50% dos participantes realizaram a caminhada conforme proposta do ensaio clínico e a outra metade não realizou atividades físicas além das atividades diárias, sendo que entre o 61º e o 120º dias, aqueles que inicialmente realizaram a caminhada

proposta no estudo se abstiveram deste exercício, realizando apenas as atividades diárias, enquanto que o grupo que não realizou a caminhada na primeira etapa, a fez neste segundo período. Ao longo de 120 dias, houve uma redução na HbA1c com significância inferior a 0,001.



**Figura 8.** Fluxograma de busca e seleção dos artigos nas bases de dados utilizadas, de acordo com os critérios de entrada.

**Quadro 2.** Descrição dos artigos selecionados para a revisão de escopo de acordo com o autor, ano de publicação, local do estudo, tamanho amostral, objetivos, resultados e conclusões.

<b>Autor, ano e local</b>	<b>n</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusões</b>
Blankenship <i>et al.</i> , 2019 Estados Unidos	30	Comparar os efeitos de diferentes períodos de caminhadas pós-prandiais, em relação à glicemia.	A caminhada contínua foi mais eficaz do que a caminhada intervalada, na redução da glicemia ao longo do dia, sendo que ambas reduziram-na significativamente após o café da manhã.	O período pós-prandial é um momento chave para a utilização da atividade física como agente redutor glicêmico.
Li <i>et al.</i> , 2018 China	29	Analisar os efeitos da caminhada realizada após o jantar em relação à glicemia.	20 minutos de caminhada reduziram o pico glicêmico pós-prandial e a glicemia média diária.	O efeito obtido na redução glicêmica com a caminhada pós-prandial é adicional ao efeito hipoglicemiante dos medicamentos utilizados pelos participantes.
Pahra <i>et al.</i> , 2017 Índia	64	Comparar o impacto da caminhada após as três principais refeições, com uma única caminhada realizada antes do café da manhã.	Caminhadas de 15 minutos, realizadas após o café da manhã, almoço e jantar, reduziram significativamente ( $p < 0,001$ ) a glicemia, quando comparadas com uma única sessão de 45 minutos em jejum.	O aumento da glicogenólise muscular (mediada por contração) e da expressão de GLUT4, assim como a supressão da produção hepática de glicose e o aumento da razão insulina/glucagon (oxidação de ácidos graxos), são mecanismos que contribuem para o controle glicêmico após o exercício físico.
Erickson <i>et al.</i> , 2017 Estados Unidos	8	Avaliar se a caminhada pós-prandial proporciona benefícios adicionais na redução da glicose, em pessoas com DM2 sob uso de agentes hipoglicemiantes.	30 minutos de caminhada após o café da manhã diminuíram significativamente o pico glicêmico, a área sob a curva e a área incremental sob a curva, em relação ao uso isolado de agentes hipoglicemiantes.	A redução glicêmica obtida com a caminhada pós-prandial é adicional ao efeito hipoglicemiante dos medicamentos, sendo limitada ao período da atividade física e os 30 minutos subsequentes.

Colberg et al., 2014 Estados Unidos	12	Comparar a caminhada com uma atividade recreacional após o jantar, em relação aos impactos sobre a glicemia pós-prandial, variabilidade da frequência cardíaca e o humor.	30 minutos de caminhada após o jantar foram capazes de reduzir a glicemia pós-prandial, em indivíduos com DM2, se comparada com a mesma duração no tênis de mesa ou em repouso.	O aumento da absorção de glicose pelos tecidos periféricos, com a caminhada pós-prandial, é responsável pela redução da glicemia após o jantar.
Colberg et al., 2009 Estados Unidos	12	Avaliar os efeitos da caminhada antes ou após o jantar.	20 minutos de caminhada leve a moderada reduziram a glicemia pós-prandial, em indivíduos com DM2, quando realizados logo após o jantar, ao invés de imediatamente antes.	As contrações musculares estimulam o aporte de glicose de maneira adicional àquele obtido com a ligação da insulina ao seu receptor, potencializando o controle glicêmico com a caminhada pós-prandial.
Iwao et al., 1999 Japão	10	Avaliar as vantagens da caminhada <i>qigong</i> em relação a caminhada convencional.	Os níveis de glicose diminuíram nas duas atividades físicas realizadas após o almoço.	O aumento da frequência cardíaca é um indicativo do gasto energético, o qual tem relação direta com a redução da glicemia. Em pessoas com risco cardíaco, é possível aumentar o gasto energético até um nível suficiente para a redução glicêmica e seguro do ponto de vista cardiovascular.

## DISCUSSÃO

O controle glicêmico não medicamentoso em pessoas com DM2 é fundamentado em dois pilares relacionados ao estilo de vida: alimentação e atividade física<sup>1</sup>. Considerando-se o segundo pilar, a temporalidade surge como hipótese de abordagem complementar necessária para a eficácia da intervenção, atualizando assim a colocação de Paracelso (1493-1541), o qual considerava ser a dose responsável pela diferença entre o remédio e o veneno, devendo acrescentar-se a esta máxima o *timing* (momento oportuno), ou seja, a sincronização da atividade física com o ritmo circadiano.

Acompanhar os batimentos cardíacos pode trazer segurança na definição da caminhada como intervenção para pessoas com DM2 e complicações cardíacas. Considerando-se que o aumento da intensidade possa trazer maior consumo de glicose com a caminhada, a frequência cardíaca pode atuar como um limitador nos casos de risco vascular aumentado. Neste aspecto, a caminhada Qigong é vantajosa em relação à caminhada convencional, por não resultar em aumento significativo da pulsação, mas sendo capaz de reduzir a glicemia pós-prandial<sup>29</sup>.

A caminhada realizada após o jantar em pessoas com DM2 sem uso de insulina, reduziu significativamente a hiperglicemia. Como hipóteses são consideradas a secreção aumentada de insulina após a ingestão de uma refeição com efeitos glicêmicos moderados, assim como mecanismos independentes deste hormônio, como a translocação de GLUT4 na musculatura esquelética, induzida pela atividade física. Um estudo de longo prazo poderia analisar o efeito crônico da caminhada pós-prandial no aumento do teor proteico de GLUT4. O efeito hipoglicemiante da caminhada pode ser uma relação dose dependente, ou seja, o aumento da duração e/ou intensidade da caminhada poderiam resultar em uma redução mais acentuada. Entretanto, a atividade física realizada acima de 75% da capacidade aeróbica máxima pode liberar epinefrina e norepinefrina, atuando como contra reguladores ao aumentar os níveis de glicose no sangue<sup>30</sup>.

O controle glicêmico é o aspecto mais importante no tratamento da DM2, e o horário das refeições e dos exercícios desempenham um papel importante. Os picos glicêmicos pós-prandiais têm relação direta com o início e a progressão da nefropatia no DM2, sendo mais relevantes do que a contribuição relativa da glicemia em jejum. O mesmo ocorre nos níveis de HbA1c. A redução nos níveis glicêmicos imediatamente após 30 minutos de caminhada moderada concorda com achados anteriores. Pelo contrário, exercícios semelhantes realizados em jejum geralmente resultam em menor ou nenhuma diminuição nos níveis de glicose no sangue. Outro fator a ser considerado refere-se a intensidade utilizada na caminhada, a qual pode ser responsável por uma resposta nervosa e endócrina que resulte em aumento na secreção de catecolaminas, justificando o repique na glicose plasmática no grupo caminhada, 30 minutos após a cessação do exercício<sup>31</sup>.

No trabalho de Erickson e colaboradores<sup>32</sup>, pode ser percebido o efeito redutor da glicemia com a caminhada pós-prandial de maneira sobreposta aos resultados obtidos unicamente com medicamentos antidiabéticos. O uso do medidor contínuo de glicose (MCG) possibilitou a análise precisa da flutuação da glicose ao longo da fase pós-prandial, aferindo a redução significativa do pico de glicose e da área sob a curva durante o tempo da caminhada, assim como o incremento da área sob a curva após o café da manhã. Os resultados sugerem que 3 sessões de 10 minutos de caminhada pós-prandial reduzem transitoriamente a glicose, mas

não são capazes de atuar sobre as refeições seguintes (almoço e jantar), sendo talvez necessários exercícios com maior duração ou intensidade. Com o MCG, foi possível acompanhar o biomarcador a cada 5 minutos durante o período pós-prandial e além deste. Com isto, detectou-se uma maior variabilidade nas respostas no período subsequente à caminhada e não durante esta. Uma hipótese para esta constatação é a diferença na gravidade do DM2 entre os indivíduos participantes e a interação deste fator com o tratamento medicamentoso. A inclusão de marcadores adicionais com a insulina e respostas hormonais adicionais auxiliariam na interpretação dos resultados obtidos.

A redução na HbA1c com 15 minutos de caminhada (4,8 Km/h, 3,3 MET) após cada refeição diária (café da manhã, almoço e jantar), ao longo de 60 dias, foi reduzida de maneira significativa quando comparada com uma única caminhada de 45 minutos em jejum. Adicionalmente, foi obtida redução significativa na glicemia em jejum, cuja explicação pode estar atrelada a um efeito de transferência da regulação obtida nos períodos pós-prandiais para o restante do dia. O início da caminhada imediatamente (15 minutos) após o término da refeição pode ter contribuído para os resultados positivos. O estudo também demonstrou a relação direta da glicemia pós-prandial com HbA1c. Entre os mecanismos responsáveis pela redução encontrada, estão o aumento no aporte de glicose nos tecidos periféricos, a supressão da glicogenólise hepática e da oxidação de ácidos graxos, a regulação positiva da relação insulina/glucagon após a refeição, a realização da caminhada em três etapas ao longo do ciclo circadiano e a diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico, que coincide com o início do exercício pós-refeição, resultando na desaceleração da absorção de nutrientes no trato gastrointestinal, com conseqüente atenuação das excursões glicêmicas pós-prandiais. Contrariamente, no exercício pré-prandial a produção hepática de glicose continua elevada, com risco de hipoglicemia, particularmente quando em uso de sulfonilureias. Entre as limitações, não foi possível a contagem calórica e o uso de MCGs (Medidores Contínuos de Glicose), além da inexistência de um período de *washout* (espaçamento temporal para a normalização do organismo após a primeira intervenção) no cruzamento dos grupos<sup>28</sup>. O desenho do estudo ao longo de 120 dias, com grupos cruzados e tamanho amostral de 64 participantes, tornam este o trabalho mais robusto entre aqueles incluídos nesta revisão.

Cerca de 20 minutos de caminhada executados por pessoas sedentárias com DM2, na intensidade de 40% da frequência cardíaca de reserva (FCR), 30 minutos após o início do jantar, reduziram os biomarcadores glicêmicos durante as duas horas do período pós-prandial. O uso de MCGs facilitou o rastreamento da homeostase da glicose ao longo da fase pós-prandial. Além disso, como a medicação foi mantida estável, as dietas foram padronizadas e as atividades diárias normais foram monitoradas, os efeitos do exercício ocorreram independentemente das mudanças na medicação, na dieta e nas atividades diárias normais. Embora a amplitude média da variação da glicose em 12 horas não tenha diferido entre os dias experimentais, o desvio padrão da glicose sanguínea em 12 horas e o coeficiente de variação da glicose foram alterados com a caminhada. Com isto, uma curta sessão de atividade física realizada após o jantar demonstrou proporcionar uma melhora nas flutuações glicêmicas no curto prazo. Além disso, o exercício de intensidade moderada não aumentou os episódios de hipoglicemia em comparação com a condição de controle nos períodos noturnos subsequentes. Entretanto, os ganhos obtidos não se sustentaram nos períodos subsequentes. Cerca de 50% dos participantes utilizam medicamentos antidiabéticos orais e dois terços metformina, ou seja, os resultados obtidos se sobrepõem ao uso dos medicamentos. A atenuação dos picos pós-prandiais de glicose pode reduzir processos inflamatórios e a espessura da íntima-média da carótida, além de melhorar a função endotelial, reduzindo o risco cardiovascular no DM2. Entre as limitações, ressalta-se

a estimativa da intensidade do exercício com base na FCR e não no consumo máximo de oxigênio, o tamanho reduzido da amostra, a falta de avaliação das atividades diárias totais e medição da insulina e respostas hormonais adicionais, informações que auxiliariam a interpretação e precisão dos resultados<sup>33</sup>.

Independentemente do volume de caminhada (20, 40 ou 60 minutos), esta atividade física realizada logo após o café da manhã tende a reduzir a duração diária da hiperglicemia, diferentemente das caminhadas curtas ao longo do dia, totalizando os mesmos períodos da caminhada única. Durante o período pós-prandial do café da manhã, as duas atividades foram capazes de minimizar as concentrações médias de glicose. A hipótese inicial de que as pausas nas atividades realizadas ao longo do dia reduziriam a glicemia pós-prandial em cada refeição não foi suportada. Os participantes realizaram as caminhadas curtas após o almoço e jantar, não sendo a falta de adesão uma justificativa. Uma nova hipótese considera que o estímulo (e.g. frequência, intensidade e/ou duração dos intervalos) precisa ser maior para impactar significativamente as respostas pós-prandiais. Como limitação, a falta de método para os participantes averiguarem a intensidade das atividades físicas, levou-os a exercícios leves a moderados, podendo ser este o fator responsável pela falta de significância na redução diária da glicemia, naqueles que realizaram a caminhada contínua em sessão única<sup>34</sup>.

Aparentemente todos os estudos apresentaram um resultado positivo em relação à glicemia pós-prandial, sendo que apenas o estudo de Pahr e colaboradores<sup>28</sup> trouxe informações além do efeito agudo da caminhada pós-prandial. A limitação mais pronunciada refere-se a não aferição de biomarcadores adjacentes, como a insulina. Além disso, transparece a inexistência de padronização do consumo calórico dos participantes e da medição do esforço físico.

## CONCLUSÃO

Ainda que o DM2 seja uma condição multifatorial e os métodos utilizados pelos autores dos artigos incluídos nesta revisão possuam limitações, os resultados obtidos trazem evidências de que a caminhada realizada por ao menos 15 minutos, quando iniciada até 30 minutos após as refeições, pode trazer benefícios para o controle glicêmico em pessoas com DM2.

A inclusão em estudos futuros de biomarcadores adicionais, como a insulina, pode enriquecer a análise dos resultados, principalmente em relação às hipóteses sobre os mecanismos celulares envolvidos. Adicionalmente, a definição de padrões para as refeições utilizadas, assim como para a medição do esforço físico, possibilitarão uma comparação adequada entre os ensaios.

## REFERÊNCIAS

1. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 10ª ed., 2021.
2. YAN, Y., WU, T., ZHANG, M., LI, C., LIU, Q., LI, F. Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population. BMC Public Health. 22:1382, 2022.

3. MEO, S. A., SHEIKH, S. A., SATTAR, K., AKRAM, A., HASSAN, A., MEO, A. S., USMANI, A. M., QALBANI, E., ULLAH, A. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus Among Men in the Middle East: A Retrospective Study. *American Journal of Men's Health*. 1-9, 2019.
4. YU, M. Y., VELASQUEZ, A. J., CAMPOS, B., ROBINETTE, J. W. Perceived neighborhood disorder and type 2 diabetes disparities in Hispanic, Black, and White Americans. *Frontiers in Public Health*. 12:1258348, 2024.
5. MUZY, J., CAMPOS, M. R., EMMERICK, I., SILVA, R. S., SCHCRAMM, J. M. A. Prevalência de diabetes *mellitus* e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cadernos de Saúde Pública*. 37(5):e00076120, 2021.
6. LEAL, J. F., SILVA, A. R., MEZADRI, T., XAVIER, A. M., ALVES, B. M. B., CANAVER, E. B., CARVALHO, I. B., VOGELSANGER, I. O., ANDRADE, L. S., INHEGUEZ, L. G., LOPES, M. L. M., ANDREO, S. B. Evolução da prevalência de diabetes no Brasil antes e durante a pandemia de COVID-19: análise de dados do estudo por inquérito telefônico. *Revista Contribuciones a Las Ciencias Sociales*. 17(4):228, 2024.
7. DEFRONZO, R. A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 58:773-795, 2009.
8. DEFRONZO, R. A., FERRANNINI, E., GROOP, L., HENRY, R. R., HERMAN, W. H., HOLST, J. J., HU, F. B., KAHN, C. R., RAZ, I., SHULMAN, G. I., SIMONSON, D. C., TESTA, M. A., WEISS, R. Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews*. 10:1038, 2015.
9. GALICIA-GARCIA, U., BENITO-VICENTE, A., JEBARI, S., LARREA-SEBAL, A., SIDDIQI, H., URIBE, K. B., OSTOLAZA, H., MARTÍN, C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(17):6275, 2020.
10. LIMA, J. E. B. F., MOREIRA, N. C. S., SAKAMOTO-HOJO, E. T. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 874-875:503437, 2022.
11. HANSSSEN, N. M. J., KRAAKMAN, M. J., FLYNN, M. C., NAGAREDDY, P. R., SCHALKWIJK, C. G., MURPHY, A. J. Postprandial Glucose Spikes, an Important Contributor to Cardiovascular Disease in Diabetes? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 10:3389, 2020.
12. ANSARI, S., BHADRA, J., AHIRWAR, A. K., GUPTA, J. Correlation analysis of HbA1c versus random, fasting, and postprandial glucose levels as predictors of glycemic control in type 2 diabetes patients. *Asian Journal of Medical Sciences*. 14(4), 2023.
13. ZHANG, Y., YANG, Y., HUANG, Q., ZHANG, Q., LI, M., WU, Y. The effectiveness of lifestyle interventions for diabetes remission on patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*. 20:6-78, 2022.
14. UNGVARI, Z., FAZEKAS-PONGOR, V., CSISZAR, A., KUNUTSOR, S. K. The multifaceted benefits of walking for healthy aging: from Blue Zones to molecular mechanisms. *GeroScience*. 45:3211-3239, 2023.
15. SILVA, F. M., DUARTE-MENDES, P., TEIXEIRA, A. M., SOARES, C. M., FERREIRA, J. P. The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: a systematic review and meta-analysis. *Nature*. 14:1936, 2024.

16. FRANKLIN, B. A., THOMPSON, P. D., AL-ZAITI, S. S., ALBERT, C. M., HIVERT, M., LEVINE, B. D., LOBELO, F., MADAN, K., SHARRIEF, A. Z., EIJSVOGELS, T. M. H. Exercise-Related Acute Cardiovascular Events and Potential Deleterious Adaptations Following Long-Term Exercise Training: Placing the Risks Into Perspective—An Update. *Circulation*. 141:e705–e736, 2020.
17. FLOCKHART, M., TISCHER, D., NILSSON, L. C., BLACKWOOD, S. J., EKBLUM, B., KATZ, A., APRÓ, W., LARSEN, F. J. Reduced glucose tolerance and insulin sensitivity after prolonged exercise in endurance athletes. *Acta Physiologica*. 238:e13972, 2023.
18. ALVES, D. J. F., BARTHOLOMEU-NETO, J., JÚNIOR, E. R., ZARRICUETA, B. S. R., NÓBREGA, O., CÓRDOVA, C. Walking speed, risk factors, and cardiovascular events in older adults: systematic review. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 31(11):3235–3244, 2017.
19. CHEHUEN, M., ANDRADE-LIMA, A., JUNIOR, N. S., MIYASATO, R., SOUZA, R. W. A., LEICHT, A., BRUM, P. C., OLIVEIRA, E. M., WOLOSKER, N., FORJAZ, C. L. M. Physiological Responses to Maximal and Submaximal Walking in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. 117(2):309-316, 2021.
20. KHAMIS, A. Pathophysiology, Diagnostic Criteria, and Approaches to Type 2 Diabetes Remission. *Cureus*. 15(1):e33908, 2023.
21. ARKSEY, H., O'MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. 8:19-32, 2005.
22. LEVAC, D., COLQUHOUN, H., O'BRIEN, K. K. Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation Science*. 5:1-9, 2010.
23. DAUDT, H. M. L., MOSSEL, C. V., SCOTT, S. J. Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework. *BMC Medical Research Methodology*. 13:1-9, 2013.
24. PHAM, M. T., RAJIC, A., GREIG, J. D., SARGEANT, J. M., PAPADOPOULOS, A., MCEWEN, S. A. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Research Synthesis Methods*. 5(4): 371–385, 2014.
25. PETERS, M. D. J., GODFREY, C. M., KHALIL, H., MCINERNEY, P., PARKER, D., SOARES, C. B. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *International Journal of Evidence-based Healthcare*. 13(3):141-6, 2015.
26. PETERS, M. D. J., GODFREY, C. M., KHALIL, H., MCINERNEY, P., SOARES, C. B., PARKER, D. Guidance for the Conduct of JBI Scoping Reviews. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. Chapter 11, 2017.
27. PETERS, M. D. J., MARNIE, C., TRICCO, A. C., POLLOCK, D., MUNN, Z., ALEXANDER, L., MCINERNEY, P., GODFREY, C. M., KHALIL, H. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis*. 18(10): 2119-2126, 2020.
28. PAHRA, D., SHARMA, N., GHAI, S., HAJELA, A., BHANSALI, S., BHANSALI, A. Impact of post-meal and one-time daily exercise in patient with type 2 diabetes mellitus: a randomized crossover study. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 9:64, 2017.
29. IWAO, M., KAJIYAMA, S., MORI, H., OOGAKI, K. Effects of Qigong Walking on Diabetic Patients: A Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 5(4):353-358, 1999.

30. COLBERG, S. R., ZARRABI, L., BENNINGTON, L., NAKAVE, A., SOMMA, C. T., SWAIN, D. P., SECHRIST, S. R. Postprandial Walking is Better for Lowering the Glycemic Effect of Dinner than Pre-Dinner Exercise in Type 2 Diabetic Individuals. *JAMDA*. 03:15, 2009.
31. COLBERG, S. R., GRIECO, C. R., SOMMA, C. T. Exercise Effects on Postprandial Glycemia, Mood, and Sympathovagal Balance in Type 2 Diabetes. *JAMDA*. 15:261-266, 2014.
32. ERICKSON, M. L., LITTLE, J. P., GAY, J. L., MCCULLY, K. K., JENKINS, N. T. Effects of postmeal exercise on postprandial glucose excursions in people with type 2 diabetes treated with add-on hypoglycemic agents. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 26:240-247, 2017.
33. Li, Z., HU, Y., YAN, R., ZHANG, D., LI, H., LI, F., SU, X., MA, J. Twenty Minute Moderate-Intensity Post-Dinner Exercise Reduces the Postprandial Glucose Response in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Medical Science Monitor*. 24:7170-7177, 2018.
34. BLANKENSHIP, J. M., CHIPKIN, S. R., FREEDSON, P. S., STAUDENMAYER, J., LYDEN, K., BRAUNT, B. Managing free-living hyperglycemia with exercise or interrupted sitting in type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*. 126:616-625, 2019.

---

**Contribuição dos Autores:** Concepção e planejamento do estudo: EPS. Coleta, análise e interpretação dos dados: EPS. Elaboração do manuscrito: EPS. Revisão do manuscrito: EMN. Aprovação da versão final: EMN. Responsabilidade pública pelo conteúdo do artigo: EPS, EMN.

**Conflito de Interesses:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## 4 CONCLUSÃO

O DM2 representa um desafio significativo para a saúde global, refletido em sua alta prevalência e na complexidade de sua fisiopatologia. A compreensão dos diferentes tipos e subtipos de diabetes é crucial para um manejo eficaz, sendo a identificação e o tratamento personalizados essenciais para melhorar os resultados clínicos. Essa patologia é particularmente preocupante devido à sua associação com complicações micro e macrovasculares, e os fatores de risco, como a obesidade e o estresse oxidativo, desempenham um papel fundamental na sua progressão.

Ainda que o DM2 seja uma condição multifatorial e os métodos utilizados pelos autores dos textos selecionados na revisão de escopo possuam limitações, a caminhada realizada de forma moderada por ao menos 15 minutos e logo após as refeições, pode atenuar significativamente a hiperglicemia pós-prandial, além de melhorar indicadores como a HbA1c. No entanto, algumas limitações nos estudos existentes, como a falta de padronização na intensidade do exercício, a ausência de indicadores hormonais e metabólicos, bem como a classificação da gravidade da doença, indicam a necessidade de pesquisas adicionais para aprimorar a compreensão dos mecanismos envolvidos e do protocolo mais adequado.

Assim, a implementação de estratégias de atividade física sincronizadas com o ritmo circadiano e o uso coordenado de medicamentos antidiabéticos, representam uma possibilidade promissora e prática para o manejo do DM2, com potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e a eficácia do tratamento.

## REFERÊNCIAS

AHLQVIST, E., STORM, P., KARAJAMAKI, A., MARTINELI, M., DORKHAN, M., CARLSSON, A., VIKMAN, P., PRASAD, R., B., ALY, D. M., ALMGREN, P., WESSMAN, Y., SHAAT, N., SPÉGEL, P., MULDER, H., LINDHOLM, E., MELANDER, O., HANSSON, O., MALMQVIST, U., LERNMARK, A., LAHTI, K., FORSÉN, T., TUOMI, T., ROSENGREN, A. H., GROOP, L. **Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables.** *Lancet Diabetes Endocrinology*. 6:361-369, 2018.

ALVES, D. J. F., BARTHOLOMEU-NETO, J., JÚNIOR, E. R., ZARRICUETA, B. S. R., NÓBREGA, O., CÓRDOVA, C. **Walking speed, risk factors, and cardiovascular events in older adults: systematic review.** *Journal of Strength and Conditioning Research*. 31(11):3235–3244, 2017.

American Diabetes Association. **Standards of Care in Diabetes - 2024.** *Diabetes Care*. 47(1), 2024.

AN, J., NICHOLS, G. A., QIAN, L., MUNIS, M. A., HARRISON, T. N., LI, Z., WEI, R., WEISS, T., RAJPATHAK, S., REYNOLDS, K. **Prevalence and incidence of microvascular and macrovascular complications over 15 years among patients with incident type 2 diabetes.** *BMJ Open Diabetes Research Care*. 9:e001847, 2021.

ANSARI, S., BHADRA, J., AHIRWAR, A. K., GUPTA, J. **Correlation analysis of HbA1c versus random, fasting, and postprandial glucose levels as predictors of glycemic control in type 2 diabetes patients.** *Asian Journal of Medical Sciences*. 14(4), 2023.

ARKSEY, H., O'MALLEY, L. **Scoping studies: towards a methodological framework.** *International Journal of Social Research Methodology*. 8:19-32, 2005.

BANCKS, M. P., PILLA, S. J., BALASUBRAMANYAM, A., YEH, H., JOHNSON, K. C., RIGDON, J., WAGENKNECHT, L. E., ESPELAND, M. A. **Association of Lifestyle Intervention With Risk for Cardiovascular Events Differs by Level of Glycated Hemoglobin.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 109(3), 2024.

BLANKENSHIP, J. M., CHIPKIN, S. R., FREEDSON, P. S., STAUDENMAYER, J., LYDEN, K., BRAUNT, B. **Managing free-living hyperglycemia with exercise or interrupted sitting in type 2 diabetes.** *Journal of Applied Physiology*. 126:616-625, 2019.

CAI, L., GONZALES, T., WHEELER, E., KERRISON, N. D., DAY, F. R., LANGENBERG, C., PERRY, J. R. B., BRAGE, S., WAREHAM, N. J. **Causal associations between cardiorespiratory fitness and type 2 diabetes.** *Nature Communications*. 14:3904, 2023.

CHAUDHARY, S., KULKARNI, A. **Metformin: Past, Present, and Future**. Current Diabetes Reports. 24(119-130), 2024.

CHEHUEN, M., ANDRADE-LIMA, A., JUNIOR, N. S., MIYSATO, R., SOUZA, R. W. A., LEICHT, A., BRUM, P. C., OLIVEIRA, E. M., WOLOSKER, N., FORJAZ, C. L. M. **Physiological Responses to Maximal and Submaximal Walking in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease**. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. 117(2):309-316, 2021.

CHEN, M., PU, L., GAN, Y., WANG, X., KONG, L., GUO, M., YANG, H., LI, Z., XIONG, Z. **The association between variability of risk factors and complications in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study**. Nature Scientific Reports. 14:6357, 2024.

CLARKE, S. L., REAVEN, G. M., LEONARD, D., BARLOW, C. E., HASKELL, W. L., WILLIS, B. L., DEFINA, L., KNOWLES, J. W., MARON, D. J. **Cardiorespiratory Fitness, Body Mass Index, and Markers of Insulin Resistance in Apparently Healthy Women and Men**. American Journal of Medicine. 133(7):825-830, 2020.

COLBERG, S. R., ZARRABI, L., BENNINGTON, L., NAKAVE, A., SOMMA, C. T., SWAIN, D. P., SECHRIST, S. R. **Postprandial Walking is Better for Lowering the Glycemic Effect of Dinner than Pre-Dinner Exercise in Type 2 Diabetic Individuals**. JAMDA. 03:15, 2009.

COLBERG, S. R., GRIECO, C. R., SOMMA, C. T. **Exercise Effects on Postprandial Glycemia, Mood, and Sympathovagal Balance in Type 2 Diabetes**. JAMDA. 15:261-266, 2014.

DAUDT, H. M. L., MOSSEL, C. V., SCOTT, S. J. **Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework**. BMC Medical Research Methodology. 13:1-9, 2013.

DEFRONZO, R. A. **From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus**. Diabetes. 58:773-795, 2009.

DEFRONZO, R. A., FERRANNINI, E., GROOP, L., HENRY, R. R., HERMAN, W. H., HOLST, J. J., HU, F. B., KAHN, C. R., RAZ, I., SHULMAN, G. I., SIMONSON, D. C., TESTA, M. A., WEISS, R. **Type 2 diabetes mellitus**. Nature Reviews. 10:1038, 2015.

ERICKSON, M. L., LITTLE, J. P., GAY, J. L., MCCULLY, K. K., JENKINS, N. T. **Effects of postmeal exercise on postprandial glucose excursions in people with type 2 diabetes treated with add-on hypoglycemic agents**. Diabetes Research and Clinical Practice. 26:240-247, 2017.

FLOCKHART, M., TISCHER, D., NILSSON, L. C., BLACKWOOD, S. J., EKBLUM, B., KATZ, A., APRÓ, W., LARSEN, F. J. **Reduced glucose tolerance and insulin**

**sensitivity after prolonged exercise in endurance athletes.** *Acta Physiologica.* 238:e13972, 2023.

FRANKLIN, B. A., THOMPSON, P. D., AL-ZAITI, S. S., ALBERT, C. M., HIVERT, M., LEVINE, B. D., LOBELO, F., MADAN, K., SHARRIEF, A. Z., EIJSVOGELS, T. M. H. **Exercise-Related Acute Cardiovascular Events and Potential Deleterious Adaptations Following Long-Term Exercise Training: Placing the Risks Into Perspective—An Update.** *Circulation.* 141:e705–e736, 2020.

FRASSETTO, L. A. e MASHARANI, U. **Effects of Alterations in Acid–Base Effects on Insulin Signaling.** *International Journal of Molecular Sciences.* 25(5):2739, 2024.

FUJIMOTO, W. Y. **The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** *The American Journal of Medicine.* 17(108)S6a:9S-14S, 2000.

GALICIA-GARCIA, U., BENITO-VICENTE, A., JEBARI, S., LARREA-SEBAL, A., SIDDIQI, H., URIBE, K. B., OSTOLAZA, H., MARTÍN, C. **Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.** *International Journal of Molecular Sciences.* 21(17):6275, 2020.

GILLEN, J. B., ESTEFANOS, S., GOVETTE, A. **Exercise-nutrient interactions for improved postprandial glycemic control and insulin sensitivity.** *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism.* 46:856-865, 2021.

HANSSEN, N. M. J., KRAAKMAN, M. J., FLYNN, M. C., NAGAREDDY, P. R., SCHALKWIJK, C. G., MURPHY, A. J. **Postprandial Glucose Spikes, an Important Contributor to Cardiovascular Disease in Diabetes?** *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 10:3389, 2020.

HARDY, D. S., GARVIN, J. T., XU, H. **Carbohydrate quality, glycemic index, glycemic load and cardiometabolic risks in the US, Europe and Asia: A dose–response meta-analysis.** *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 3(6):853-871, 2020.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas.** 10<sup>a</sup> ed., 2021.

IVONNE, S., SCHOUW, Y., DAPHNE, L. A., SPIJKERMAN, A. M., HU, F. B., GROBBEE, D. E. **Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Netherlands (EPIC-NL) study.** *The American Journal of Clinical Nutrition.* 92(4):905-911, 2010.

IWAO, M., KAJIYAMA, S., MORI, H., OOGAKI, K. **Effects of Qigong Walking on Diabetic Patients: A Pilot Study.** *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 5(4):353-358, 1999.

JEVTOVIC, F. **Combination of Metformin and Exercise in Management of Metabolic Abnormalities Observed in Type 2 Diabetes Mellitus**. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 14:4043-4057, 2021.

KAHN, S. E., HULL, R. L., UTZSCHNEIDE, K. M. **Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes**. *Nature*. 444(7121):840-846, 2006.

KALINOVSKII, A. P., SINTSOVA, O. V., GLADKIKH, I. N., LEYCHENKO, E. V. **Natural Inhibitors of Mammalian  $\alpha$ -Amylases as Promising Drugs for the Treatment of Metabolic Diseases**. *International Journal of Molecular Sciences*. 24:16514, 2023.

KHAMIS, A. **Pathophysiology, Diagnostic Criteria, and Approaches to Type 2 Diabetes Remission**. *Cureus*. 15(1):e33908, 2023.

KUNUTSOR, S. K., BALASUBRAMANIAN, V. G., ZACCARDI, F., GILLIES, C. L., ARODA, V. R., SEIDU, S., KHUNTI, K. **Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of trials investigating intensive glucose-lowering strategies in people with type 2 diabetes**. *Diabetes Obesity Metabolism*. 26:2069-2081, 2024.

LEAL, J. F., SILVA, A. R., MEZADRI, T., XAVIER, A. M., ALVES, B. M. B., CANAVER, E. B., CARVALHO, I. B., VOGELSANGER, I. O., ANDRADE, L. S., INHEGUEZ, L. G., LOPES, M. L. M., ANDREO, S. B. **Evolução da prevalência de diabetes no Brasil antes e durante a pandemia de COVID-19: análise de dados do estudo por inquérito telefônico**. *Revista Contribuciones a Las Ciencias Sociales*. 17(4):228, 2024.

LEVAC, D., COLQUHOUN, H., O'BRIEN, K. K. **Scoping studies: advancing the methodology**. *Implementation Science*. 5:1-9, 2010.

Li, Y., Liu, Y., Liu, S., Gao, M., Wang, W., Chen, K., Huang, L., Liu, Y. **Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies**. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 8(152), 2023.

Li, Z., HU, Y., YAN, R., ZHANG, D., LI, H., LI, F., SU, X., MA, J. **Twenty Minute Moderate-Intensity Post-Dinner Exercise Reduces the Postprandial Glucose Response in Chinese Patients with Type 2 Diabetes**. *Medical Science Monitor*. 24:7170-7177, 2018.

LIMA, J. E. B. F., MOREIRA, N. C. S., SAKAMOTO-HOJO, E. T. **Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia**. *Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 874-875:503437, 2022.

MAHAJAN, A. **Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes**. *Nature Genetics*. 50:559, 2018.

MANSOUR, A., MOUSA, M., ABDELMANNAN, D., TAY, G., HASSOUN, A., ALSAFAR, H. **Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus: Exome wide association analyses.** *Frontiers in Endocrinology.* 14:1143067, 2023.

MEO, S. A., SHEIKH, S. A., SATTAR, K., AKRAM, A., HASSAN, A., MEO, A. S., USMANI, A. M., QALBANI, E., ULLAH, A. **Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus Among Men in the Middle East: A Retrospective Study.** *American Journal of Men's Health.* 1-9, 2019.

MILLER, V., JENKINS, D. A., DEGHAN, M., SRICHAIKUL, K., RANGARAJAN, S., MENTE, A., MOHAN, V., SWAMINATHAN, S., ISMAIL, R., DIAZ, M. L., RAVINDRAN, R. M., ZATONSKA, K., BAHONAR, A., ALTUNTAS, Y., KHATIB, R., LOPEZ-JARAMILO, P., YUSUFALI, A., YEATES, K., CHIFAMBA, J., IQBAL, R., YUSUF, R., SWART, E. C., BO, H., HAN, G., LI, X., ALHABIB, K. F., ROSENGREN, A., AVEZUM, A., LANAS, F., YUSUF, S. **Associations of the glycaemic index and the glycaemic load with risk of type 2 diabetes in 127 594 people from 20 countries (PURE): a prospective cohort study.** *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 12(5):330-338, 2024.

MISRA, S., WAGNER, R., OZKAN, B., SCHÖN, M SEVILLA-GONZALEZ, M., PRYSTUPA, K., WANG, C. C., KREIENKAMP, R. J., CROMER, S. J., ROONEY, M. R., DUAN, D., THUESEN, A. C. B., WALLACE, A. S., LEONG, A., DEUTSCH, A. J., ANDERSEN, M. K., BILLINGS, L. K., ECKEL, R. H., SHEU, W. H., HANSEN, T. STEFAN, N., GOODARZI, M. O., RAY, D., SELVIN, E., FLOREZ, J. C., MEIGS, J. B., UDLER, M. S. **Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review.** *Nature Communications Medicine.* 3:138, 2023.

MUZY, J., CAMPOS, M. R., EMMERICK, I., SILVA, R. S., SCHCRAMM, J. M. A. **Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas.** *Cadernos de Saúde Pública.* 37(5):e00076120, 2021.

OMAR, A. A., RADWANI, K. J., THANI, M. K. A., ABOUZEID, N. H., QABEEL, Y. E., SHAMARI, M. A., CHIVESE, T., ZUGHAIER, S. M. **Association Between Serum Bicarbonate Levels and Prediabetes and Subclinical Inflammation in Young Healthy Adults: A Cross-sectional Study.** *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* V16, 2023.

PAHRA, D., SHARMA, N., GHAI, S., HAJELA, A., BHANSALI, S., BHANSALI, A. **Impact of post-meal and one-time daily exercise in patient with type 2 diabetes mellitus: a randomized crossover study.** *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 9:64, 2017.

PETERS, M. D. J., GODFREY, C. M., KHALIL, H., MCINERNEY, P., PARKER, D., SOARES, C. B. **Guidance for conducting systematic scoping reviews.** *International Journal of Evidence-based Healthcare.* 13(3):141-6, 2015.

PETERS, M. D. J., GODFREY, C. M., KHALIL, H., MCINERNEY, P., SOARES, C. B., PARKER, D. **Guidance for the Conduct of JBI Scoping Reviews**. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. Chapter 11, 2017.

PETERS, M. D. J., MARNIE, C., TRICCO, A. C., POLLOCK, D., MUNN, Z., ALEXANDER, L., MCINERNEY, P., GODFREY, C. M., KHALIL, H. **Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews**. JBI Evidence Synthesis. 18(10): 2119-2126, 2020.

PHAM, M. T., RAJIC, A., GREIG, J. D., SARGEANT, J. M., PAPADOPOULOS, A., MCEWEN, S. A. **A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency**. Research Synthesis Methods. 5(4): 371–385, 2014.

RODAKCI, M., COBAS, R. A., ZAJDENVERG, L., JÚNIOR, W. S. S., GIACAGLIA, L., CALLIARI, L. E., NORONHA, R. M., VALERIO, C., CUSTÓDIO, J., SCHARF, M., BARCELLOS, C. R. G., TOMARCHIO, M. P., SILVA, M. E. R., SANTOS, R. F., ALMEIDA-PITITO, B., NEGRATO, C. A., GABBAY, M., BERTOLUCI, M. **Diagnóstico de diabetes mellitus**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2024.

SAKRAN, N., GRAHAM, Y., PINTER, T., YANG, W., KASSIR, R., WILLIGENDALE, E. M., SINGHAL, R., KOOREMAN, Z. E., RAMNARAIN, D., MAHAWAR, K., PARMAR, C., MADHOK, B., POWWELS, S. **The many faces of diabetes. Is there a need for re-classification? A narrative review**. BMC Endocrine Disorders. 22:9, 2022.

SHEPHERD, M. H., SHIELDS, B. M., HUDSON, M., PEARSON, E. R., HYDE, C., ELLARD, S., HATTERSLEY, A. T., PATEL, K. A. **A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin**. Diabetologia. 61(12):2520-2527, 2018.

SILVA, F. M., DUARTE-MENDES, P., TEIXEIRA, A. M., SOARES, C. M., FERREIRA, J. P. **The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: a systematic review and meta-analysis**. Nature. 14:1936, 2024.

TADIC, M., GRASSI, G., CUSPIDI, C. **Cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes: A missing piece of the puzzle**. Heart Failure Reviews. 26:301-308, 2021.

UDLER, M. S., KIM, J., GROTHUSS, M., BONAS-GUARCH, S., COLE, J. B., CHIOU, J., ANDERSON, C. D., BOEHNKE, M., LAAKSO, M., ATZMON, G., GLASER, B., MERCADER, J. M., GAULTON, K., FLANNINCK, J., GETZ, G., FLOREZ, J. C. **Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: a soft clustering analysis**. PLoS Medicine. 15:e1002654, 2018.

UNGVARI, Z., FAZEKAS-PONGOR, V., CSISZAR, A., KUNUTSOR, S. K. **The multifaceted benefits of walking for healthy aging: from Blue Zones to molecular mechanisms.** *GeroScience*. 45:3211-3239, 2023.

WAELEBROECK, M. **The pH Dependence of Insulin Binding.** *The Journal of Biological Chemistry*. 257(14):8284-8291, 1982.

XIE, C., IROGA, P., BOUND, M. J., GRIVELL, J., HUANG, W., JONES, K. L., HOROWITZ, M., RAYNERT, C. K., WU, T. **Impact of the timing of metformin administration on glycaemic and glucagon-like peptide-1 responses to intraduodenal glucose infusion in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study.** *Diabetologia*. 67:1260-1270, 2024.

YAN, Y., WU, T., ZHANG, M., LI, C., LIU, Q., LI, F. **Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population.** *BMC Public Health*. 22:1382, 2022.

YU, M. Y., VELASQUEZ, A. J., CAMPOS, B., ROBINETTE, J. W. **Perceived neighborhood disorder and type 2 diabetes disparities in Hispanic, Black, and White Americans.** *Frontiers in Public Health*. 12:1258348, 2024.

ZHANG, Y., YANG, Y., HUANG, Q., ZHANG, Q., LI, M., WU, Y. **The effectiveness of lifestyle interventions for diabetes remission on patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.** *Worldviews on Evidence-Based Nursing*. 20:6-78, 2022b.

ZHANG, Y., XIONG, F., WANG, Y., SHEN, H., ZHAO, R., LI, S., LU, J., YANG, J. **High bicarbonate concentration increases glucose-induced insulin secretion in pancreatic beta-cells.** *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 589:165-172, 2022a.

ZUBIAGA, L., BRIAND, O., AUGER, F., TOUCHE, V., HUBERT, T., THEVENET, J., MARCINIAK, C., QUENON, A., BONNER, C., PESCHARD, S., RAVERDY, V., DAOUDI, M., KERR-CONTE, J., PASQUETTI, G., KOEPESELL, H., ZDZIEBLO, D., MÜHLEMANN, M., THORENS, B., DELZENNE, N. D., BINDELS, L. B., DEPREGZ, B., VANTYGHEN, M. C., LAFERRERE, B., STAELS, B., HUGLO, D., LESTAVEL, S., PATTOU, F. **Oral metformin transiently lowers post-prandial glucose response by reducing the apical expression of sodium-glucose co-transporter 1 in enterocytes.** *iScience*. 26:106057, 2023.