

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

**ASSOCIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA USUAL
COM NÍVEIS PRESSÓRICOS AFERIDOS POR MONITORIZAÇÃO
AMBULATORIAL DE PRESSÃO ARTERIAL DE 24H EM
PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
ALESSANDRA TEIXEIRA NETTO ZUCATTI

PORTO ALEGRE, ABRIL 2013

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

**ASSOCIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA USUAL
COM NÍVEIS PRESSÓRICOS AFERIDOS POR MONITORIZAÇÃO
AMBULATORIAL DE PRESSÃO ARTERIAL DE 24H EM
PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ALESSANDRA TEIXEIRA NETTO ZUCATTI

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. CRISTIANE BAUERMANN LEITÃO

CO-ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. BEATRIZ D'AGORD SCHAAN

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, ABRIL 2013.

CIP - Catalogação na Publicação

Teixeira Netto Zucatti, Alessandra
Associação da Atividade Usual com Níveis Pressóricos
Aferidos por Monitorização Ambulatorial de Pressão
Arterial de 24 horas em Pacientes com Diabetes
Melito Tipo 2 / Alessandra Teixeira Netto Zucatti. -
- 2013.
45 f.

Orientadora: Cristiane Bauermann Leitão.
Coorientadora: Beatriz D'Agord Schaan.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Atividade Física. 2. Pressão Arterial. 3.
Diabetes Melito. I. Bauermann Leitão, Cristiane,
orient. II. D'Agord Schaan, Beatriz, coorient. III.
Título.

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

DEDICATÓRIA

Dedico e divido o mérito
desta conquista com os meus amados pais,
por tudo que sempre foram e com o meu irmão
que foi o meu primeiro professor.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Cristiane Bauermann Leitão pelo seu exemplo e dedicação sem os quais eu não conseguiria esta conquista. O incentivo durante este período foi fundamental para adquirir novos conhecimentos e vencer algumas etapas. Além de ser minha professora é minha prima e amiga. Meu respeito, minha admiração e gratidão eterna.

Aos professores Mirela Jobim Azevedo, Luis Henrique Canani, Beatriz D'Agord Schaan, Sandra Silveiro por acreditarem no meu potencial e dividirem os seus conhecimentos, contribuindo para a minha formação.

As minhas amigas e colegas de trabalho Camila Furtado de Souza e Luciana Verçoza Viana, Franciele Ramos Figueira, Grace Guindani Vidal, Letícia Follmann, Cássia Leffa Policarpo, Denise Alves Sortica e Karina Rabello Casali que me apoiaram nos momentos difíceis e me incentivaram a seguir em frente compartilhando o conhecimento.

Aos colegas Rosane Nery, Daniel Umpierre de Moraes, Tatiana Pedroso de Paula pela parceria e profissionalismo em projetos paralelos durante este trabalho.

Aos alunos Marília Tavares de Almeida, Mériane Boeira Dalzochio, Luciane Schroeder Wendler, Rafael Dall Agnol pela colaboração neste período nas coletas de dados.

À equipe do Centro de Pesquisa Clínica e ambulatório na Zona 16 pela participação e auxílio nesta pesquisa.

Aos meus amigos e ciclistas que me proporcionaram momentos alegres e descontraídos ao longo deste tempo.

Aos meus antepassados por terem me permitido a realização desta tão sonhada jornada e a você que decidiu escalar a montanha antes que a noite chegue.

“Temos que ser a transformação
que queremos no mundo.”

Mahatma Gandhi

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS	06
LISTA DE TABELAS.....	08
Resumo da dissertação	10
Capítulo 1 – Introdução	11
Hipertensão arterial sistêmica em indivíduos com diabetes melito.....	11
Tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com diabetes melito	11
Medidas não-farmacológicas no tratamento da hipertensão em indivíduos com diabetes tipo 2	14
Fisiologia do exercício físico e pressão arterial	15
Efeitos do exercício físico em pacientes com diabetes tipo 2.....	17
Atividade física usual em pacientes com diabetes	19
Referências	22
Capítulo 2 – Artigo original	27
Abstract	28
Introduction.....	29
Study Design and Methods.....	31
Patients.....	31
Laboratory Methods.....	33
Statistical Analysis	33
Results.....	34
Conclusions	36
Acknowledgments.....	38
References	39

LISTAS DE ABREVIATURAS

ABPM – *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*

ADA – *American Diabetes Association*

AGS - *American Geriatrics Society*

AAVD – Atividades Avançadas de Vida Diária

ABVD – Atividades Básicas de Vida Diária

AIVD – Atividades Instrumentais de Vida Diária

AVDs – Atividades de Vida Diária

BMI – *Body Mass Index*

BP – *Blood Pressure*

DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DC – Débito Cardíaco

DM - Diabetes Melito ou *Diabetes Mellitus*

DM tipo 2 - Diabetes Melito tipo 2

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c – Hemoglobina glicada

HOT - *Hypertension Optimal Treatment*

IMC – Índice de Massa Corporal

IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*

MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

PA – Pressão Arterial

PA sistólica – Pressão Arterial Sistólica

PA diastólica – Pressão Arterial Diastólica

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UKPDS - *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

LISTAS DE TABELAS

Capitulo 2

Table 1 – Clinical profile of the sample, stratified by step count tertiles.....	50
Table 2 – Blood pressure profiles, stratified by step count tertiles.....	51

Esta dissertação de mestrado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Ela será constituída de uma introdução em português e um artigo em inglês, este formatado conforme as exigências da revista médica a qual será submetido para avaliação e posterior publicação.

Resumo da Dissertação

Objetivo: Avaliar a associação entre a atividade física usual e o perfil de pressão arterial (PA) de 24-h em pacientes com diabetes tipo 2.

Métodos: Foi realizado estudo transversal com 151 pacientes com diabetes tipo 2. A atividade física usual foi avaliada por contagem de passos (pedômetro) e pelo nível de atividade física auto-relatada (Questionário Internacional de Atividade Física, IPAQ versão longa). A PA foi medida no consultório e em 24-h pela monitorização ambulatorial de PA (MAPA).

Resultados: A idade média foi de $61,1 \pm 8,4$ anos; 64% eram mulheres ($n=97$) e 77% eram brancos ($n=116$). A duração média do diabetes foi de $14,3 \pm 8,5$ anos. Noventa e dois por cento dos pacientes tinham hipertensão ($n = 138$), e a PA média no consultório foi de $138 \pm 18/78 \pm 10$ mmHg. Correlações inversas foram observadas entre a contagem de passos diária e a PA de 24-h (sistólica, $r = - 0,186$, $p = 0,022$; de pulso, $r = - 0,210$, $p = 0,010$; carga pressórica sistólica, $r = - 0,177$, $p = 0,030$), do dia (sistólica, $r = - 0,198$, $p = 0,015$; de pulso, $r = - 0,225$, $p = 0,005$; carga pressórica sistólica, $r = - 0,195$, $p = 0,017$), e da noite (de pulso, $r = - 0,181$, $p = 0,026$). Os pacientes foram categorizados em tercís da contagem de passos diária e os do 1º tercís (<4873 passos/dia) apresentaram maior PA sistólica de 24-h, PA sistólica do dia, PA média do dia, e carga pressórica do dia do que aqueles do 2º e 3º tercís (Tabela 1), mesmo após ajustes para idade e HbA1c.

Conclusões: Pacientes com diabetes tipo 2 e baixos níveis de atividade física usual apresentam maiores níveis de PA sistólica de 24-h e do dia em comparação com aqueles que se exercitam mais espontaneamente, mesmo após ajustes para possíveis fatores de confusão.

Capítulo 1 – Introdução

Hipertensão arterial sistêmica em indivíduos com diabetes melito

O Diabetes Melito (DM) é uma alteração metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica e alteração no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, resultante de defeito na ação da insulina, sua secreção ou ambas (1) O DM afeta 7,6% da população adulta brasileira (2, 3) e 12,4% da população do Rio Grande do Sul (3). Esta doença evolui com complicações crônico-degenerativas micro e macrovasculares, as quais determinam importante morbimortalidade nessa população (4-7), além de altos custos para a saúde pública.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), por sua vez, trata-se de uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e /ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) (8). A HAS é um importante fator de risco relacionado com aumento da morbimortalidade cardiovascular e complicações crônicas em pacientes com DM tipo 2 (7, 9-12). Trinta por cento dos pacientes com DM tipo 2 tem HAS no diagnóstico (13). Nos pacientes com DM tipo 2 atendidos ambulatorialmente em hospitais gerais no Rio Grande do Sul, 73% apresentam HAS, e a média da PA estava acima das metas recomendadas (PA média de $143 \pm 24/87 \pm 13$ mmHg) (12).

Tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com diabetes melito

O controle da PA no paciente com DM tem sido descrito como um dos principais objetivos terapêuticos, uma vez que está associado à redução de

complicações microvasculares e macrovasculares (10, 11). O tratamento da HAS em pacientes com DM tipo 2 foi estudado no *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Neste estudo, a redução da PA de 180/105 mmHg para <150/85 mmHg foi associada com menor risco de desfechos relacionados ao DM (24%), morte relacionada ao DM (32%), acidente vascular cerebral (44%) e doença microvascular (37%) (11). O tratamento intensivo da hiperglicemia em associação aos menores valores de PA resultou em maior redução de risco (6).

Níveis de PA inferiores a 140/80 mmHg são recomendados como alvo em pacientes com DM (14-16). No estudo *Hypertension Optimal Treatment* (HOT), uma redução na pressão diastólica de 85 para 81 mmHg resultou em 50% de redução de risco para eventos cardiovasculares em pacientes com DM (17). O nível de PA recomendado como meta deve ser mais rigoroso se a creatinina sérica for elevada e/ou a proteinúria de 24 h for >1 g, havendo sugestão de benefício com níveis de PA <125/75 mmHg (18). Ensaio clínico randomizado recente que avaliou diferentes níveis pressóricos e desfechos relacionados em pacientes com DM tipo 2 (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, ACCORD*) mostrou que reduzir a pressão arterial sistólica para menos do que 140 mmHg se relacionou à redução de eventos cardiovasculares (19). No entanto, a redução da PA para os níveis recomendados pelas diretrizes nacionais e internacionais é difícil na prática clínica. Menos que 50% dos pacientes com HAS essencial em acompanhamento médico apresenta níveis de PA <140/90 mmHg (15). A normalização da PA em pacientes com DM é mais complexa, visto que o alvo recomendado para a PA diastólica é mais rigoroso (<80 mmHg) em comparação com pacientes com HAS essencial. Além disso, o DM está associado a fatores que podem contribuir para maior dificuldade no controle dos níveis pressóricos (ex: obesidade, HAS

renovascular por aterosclerose e/ou secundária à Nefropatia Diabética). Estudo realizado no nosso centro com 348 pacientes com DM tipo 2 e HAS evidenciou que somente 17% dos pacientes apresentaram valores ideais de PA (<130/80 mmHg), 22% valores regulares (130-139/80-89 mmHg) e 61% valores inadequados (\geq 140/90 mmHg) (20), para os alvos das diretrizes da época em que foi realizado o estudo.

Dados ainda não publicados e que fazem parte de uma tese de Doutorado desenvolvida no Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, Endocrinologia, UFRGS (21) referentes a estudo realizado pelo nosso grupo em 78 pacientes DM tipo 2 hipertensos acompanhados em unidade básica de saúde durante 1 ano demonstraram que apenas 43,2% dos pacientes atingiram os alvos recomendados pela *American Diabetes Association* (ADA) na época da realização do estudo (PA <130/80 mmHg) com o tratamento da HAS utilizando esquema de escalonamento das medicações disponíveis na rede básica (média diária de medicações anti-hipertensivas utilizadas: $2,72 \pm 1,2$).

O tratamento da HAS nos pacientes com ou sem DM se baseia em utilização de medicamentos anti-hipertensivos e de medidas não-farmacológicas. As medidas não-farmacológicas são constituídas pela modificação no estilo de vida. O período inicial do estudo acima referido de Viana et al. (21) teve duração de 3 meses e consistia em reforço das orientações alimentares e incentivo a prática de exercícios físicos, além do aconselhamento do uso correto da medicação já prescrita, portanto antes do início do escalonamento farmacológico. Neste período houve uma redução de 6 mmHg na PA sistólica. Esta observação reforça que as medidas não-farmacológicas são igualmente importantes no tratamento da HAS. De fato, a adoção de dieta hipocalórica e com restrição de sódio é capaz de reduzir a pressão em 8 - 14 mmHg (15, 22, 23) e exercício aeróbio regular em 4 - 6 mmHg (24). Estas

modificações no estilo de vida, pouco enfatizadas na prática clínica diária, são importantes tanto para redução adicional dos níveis de PA, quanto para a obtenção dos alvos desejados (11).

Medidas não-farmacológicas no tratamento da hipertensão em indivíduos com diabetes tipo 2

A adoção de um estilo de vida saudável é uma parte indispensável no manejo dos indivíduos que possuem HAS. Na população em geral cada uma das intervenções associadas à modificação no estilo de vida diminui a PA em níveis diferentes (15). As principais intervenções não-farmacológicas que comprovadamente reduzem a PA incluem a redução de peso em indivíduos que estão com sobrepeso ou obesos (diminuição da PA sistólica em 5 – 20 mmHg); a adoção da dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH – diminuição da PA sistólica em 8 – 14 mmHg); a prática de atividade física (diminuição da PA sistólica em 4 – 9 mmHg) e o consumo moderado de álcool (diminuição da PA sistólica em 2 – 4 mmHg) (15). A combinação de duas ou mais mudanças no estilo de vida podem alcançar melhores resultados.

Algumas destas terapias foram estudadas especificamente na população de indivíduos com DM. A dieta DASH é composta por nutrientes que podem melhorar o controle da PA, sendo rica em frutas, verduras, grãos integrais, laticínios e carnes magras, nozes e leguminosas, além da restrição de óleos, gorduras e sal (25, 26). A adoção desta dieta foi capaz de melhorar o controle da PA em pacientes com DM tipo 2 (26). Os pacientes randomizados para a dieta DASH apresentaram uma redução significativa na PA sistólica (-13,6 mmHg vs. e -3,1 mmHg) e diastólica (-9,5 mmHg vs. -0,7 mmHg) (26) em comparação ao grupo controle. Um conjunto de

intervenções visando a mudança no estilo de vida foi estudada em uma amostra de 5145 indivíduos com DM tipo 2 e com índice de massa corporal (IMC) superior a 25 kg/m². O grupo intervenção (2570 indivíduos) recebeu orientações para uma modificação intensiva no estilo de vida, com a meta de redução de peso em 7%, mas eram incentivados ao longo do estudo a diminuir mais do que 10% do peso corporal. Para atingir o alvo de redução de peso, os participantes receberam uma dieta hipocalórica e também eram orientados a praticar atividade física de intensidade moderada, com um alvo de 175 minutos por semana. Foram realizados encontros com a presença de educador físico, nutricionista e psicólogo, sendo semanais durante os primeiros 6 meses e após este período os encontros passaram a ser mensais por 1 ano. Foi observada redução da PA sistólica (-6,8 vs. -2,8 mmHg) e diastólica (-3,0 vs. -1,8 mmHg) no grupo intervenção em comparação com o controle (2575 indivíduos) , que apenas recebeu educação em DM. Um total de 68,6% dos participantes do grupo intervenção atingiu o alvo de PA recomendado pela ADA enquanto que no grupo controle este percentual ficou em 57% (27).

O exercício físico também foi estudado isoladamente, isto é, sem outras co-intervenções de estilo de vida, em pacientes com HAS e DM e aspectos relacionados ao efeito do exercício físico no controle da PA serão descritos a seguir.

Fisiologia do exercício físico e pressão arterial

O exercício físico tem efeitos positivos sobre a PA e também está ligado a outras respostas benéficas como: melhora da função endotelial, do sistema imunológico, redução da resistência à ação da insulina, melhora do padrão ventilatório, da resposta vascular, das respostas do sistema nervoso autonômico e redução do estresse oxidativo (28). Os efeitos agudos do exercício físico sobre a PA

são diferentes dos crônicos. Agudamente o exercício provoca estímulos mecanossensoriais a partir dos membros que estão sendo exercitados, promovendo a ativação do centro de controle cardiovascular localizado no bulbo, através de vias descendentes do córtex motor. O centro responde com uma descarga simpática que aumenta o débito cardíaco (DC) e causa efeitos diversos nas arteríolas periféricas, provocando vasoconstrição de algumas e vasodilatação de outras. O resultado final é um aumento importante no DC e uma redução menos significativa da resistência vascular periférica, com conseqüente aumento agudo da PA (28). No entanto, cronicamente o exercício reduz a PA, sendo recomendado para tratamento e prevenção da HAS.

O exercício físico realizado regularmente provoca importantes adaptações autonômicas e hemodinâmicas que vão influenciar o sistema cardiovascular, com o objetivo de manter a homeostasia celular diante do incremento das demandas metabólicas (29). Há aumento do débito cardíaco, redistribuição no fluxo sanguíneo e elevação da perfusão circulatória para os músculos em atividade. A PA sistólica aumenta diretamente na proporção do aumento do DC. A PA diastólica reflete a eficiência do mecanismo vasodilatador local dos músculos em atividade, que é tanto maior quanto maior for a densidade capilar local. A vasodilatação no músculo esquelético diminui a resistência periférica ao fluxo sanguíneo e a vasoconstrição concomitante que ocorre em tecidos não exercitados induzida simpaticamente compensa a vasodilatação. Conseqüentemente, a resistência total ao fluxo sanguíneo cai drasticamente quando o exercício começa alcançando um mínimo ao redor de 75% do VO₂ máximo. Entram em ação processos fisiológicos e metabólicos, otimizando a distribuição de oxigênio pelos tecidos em atividade. Portanto, os mecanismos que norteiam a queda pressórica pós-treinamento físico

estão relacionados a fatores hemodinâmicos, humorais e neurais. Os mecanismos propostos para explicar a redução crônica da PA em resposta ao exercício se fundamentam no aumento da produção de óxido nítrico, redução da atividade simpática e aumento da parassimpática, além de redução do estresse oxidativo (30).

O exercício físico pode ser categorizado em atividade física e exercício físico estruturado. A atividade física é definida por qualquer movimento corporal, produzido pelos músculos esqueléticos, que resulte em gasto energético maior que os níveis de repouso. Já o exercício físico estruturado é uma atividade planejada, estruturada, e sistemática tendo como objetivo a melhoria ou manutenção da aptidão física, e que normalmente é prescrito e supervisionado por um educador físico (31). O exercício físico estruturado pode ser aeróbio, resistido ou combinado. O exercício aeróbio refere-se a atividades com a realização de movimento contínuo, repetitivo, de grandes grupos musculares, com tempo mínimo de 10 minutos (exemplos: caminhar, correr ou pedalar). O exercício resistido refere-se a atividades com o uso de força muscular para mover um peso ou trabalhar contra uma carga de resistência (exemplo: musculação). O exercício combinado é definido pela combinação do exercício aeróbio e resistido (32). O efeito destas diferentes modalidades de exercício no controle pressórico de pacientes com DM tipo 2 será detalhado abaixo.

Efeitos do exercício físico em pacientes com diabetes tipo 2

A maioria dos estudos que avaliou os benefícios do exercício em pacientes com DM teve como desfecho o controle glicêmico, avaliado através da hemoglobina glicada (HbA1c). Dados de uma meta-análise realizada pelo nosso centro e que incluiu estudos com pacientes com DM tipo 2, verificou que o exercício físico estruturado diminui a HbA1c. O exercício aeróbio reduz em 0,73%, o exercício

resistido proporciona uma diminuição de 0,57% e o exercício combinado 0,51%. A atividade física somente reduziu a HbA1c quando combinada com a dieta (-0,58%) (33).

Duas meta-análises avaliaram o efeito do exercício no perfil de risco cardiovascular de pacientes com DM tipo 2 (34, 35) e incluíram resultados referentes a PA. Chudyk et al. descreveram somente os resultados quanto a PA sistólica e uma redução de 6,08 mmHg foi encontrada para o exercício aeróbio e 3,59 mmHg no exercício combinado, enquanto que no exercício resistido não foi encontrada uma redução significativa (35). Esta meta-análise demonstrou um grande benefício da intervenção, mas apresenta alguns problemas metodológicos como a ausência de descrição clara dos estudos incluídos e alta heterogeneidade estatística não explorada ou explicada pelos autores. Outra meta-análise recente demonstrou efeitos mais modestos, com uma redução da PA sistólica de 2,42 mmHg e da PA diastólica de 2,23 mmHg, quando todas as modalidades de exercício (aeróbio, resistido e combinado) foram avaliadas em conjunto. Quando analisadas individualmente, o exercício aeróbio e resistido não apresentaram diminuição significativa da PA sistólica e somente o combinado resultou em benefício (-3,15; IC 95% -4,77 até -1,54 mmHg). Quanto a PA diastólica, foi observada redução para o exercício aeróbio (-2,27; IC 95% -4,14 até -0,40 mmHg), resistido (-2,29; IC 95% -3,95 até -0,64 mmHg) e combinado (-1,89; IC 95% -3,23 até -0,55 mmHg). Até o momento, nenhuma meta-análise avaliou o efeito da atividade física no controle pressórico de pacientes com DM tipo 2.

Tendo como base os benefícios encontrados no controle glicêmico e pressórico de pacientes com DM tipo 2, a ADA recomenda pelo menos 150 minutos por semana de exercício aeróbio de intensidade moderada (50 – 70% da frequência

cardíaca máxima) e, na ausência de contra-indicações, pelo menos 2 sessões de exercício resistido por semana em pacientes com diabetes (16).

Atividade física usual em pacientes com diabetes

Sabe-se que pacientes com DM e boa capacidade funcional têm melhor sobrevida em longo prazo (36). No entanto, mesmo com toda literatura favorável quanto aos benefícios do exercício físico em indivíduos saudáveis e com DM, a aderência a essa medida é muito pobre. Além disso, um programa estruturado de exercício físico, com orientação de um profissional de educação física, não está disponível para todos os pacientes com DM, e a maioria deles somente receberá o aconselhamento do seu médico assistente quanto aos benefícios da realização de atividade física.

A atividade física usual pode ser definida como a habilidade pessoal de desempenhar tarefas necessárias para garantir o bem estar e o desenvolvimento das Atividades de Vida Diária (AVDs) (37, 38). A capacidade funcional é um fator determinante e compreende a capacidade do indivíduo em manter os cuidados pessoais e realizar as atividades cotidianas. A perda da capacidade funcional leva à incapacidade para realizar as AVD's básicas ou instrumentais (39). Classificação das AVD's proposta pela American Geriatrics Society (AGS) está apresentada a seguir:

- ABVD (Atividades Básicas da Vida Diária): atividades de cuidados pessoais básicos como se vestir, banhar-se, utilizar o banheiro, comer e caminhar.
- AIVD (Atividades Instrumentais da Vida Diária): tarefas mais complexas do cotidiano e incluem aspectos de uma vida independente, como fazer compras, cozinhar, limpar a casa, lavar roupa e utilizar meios de transporte.

- AAVD (Atividades Avançadas da Vida Diária): funções necessárias para viver sozinho, sendo específica para cada indivíduo. Elas incluem a manutenção das funções ocupacionais, recreacionais e prestação de serviços comunitários.

O IPAQ longo é um instrumento proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para determinar o nível de atividade física dos indivíduos. A mensuração do nível de atividade física na população requer instrumentos de fácil aplicação, boa precisão e baixo custo, o que é atingido pelo IPAQ. Portanto, ele é um questionário utilizado para pesquisas, pois oferece dados confiáveis sobre a duração da atividade, frequência, intensidade e tipo de atividade facilitando a classificação das atividades como leves, moderadas e vigorosas (40)

As AVDs podem ser medidas através da contagem de passos/dia, utilizando um aparelho chamado pedômetro. A quantidade de passos medida desta maneira se associa com melhor perfil de risco cardiovascular em mulheres (41) e em idosos (42). Em pacientes com DM tipo 2, a quantidade de passos diários está associada a um menor IMC (43) e melhor capacidade aeróbia medida através do VO₂max (44). O efeito da atividade física usual no controle pressórico de pacientes com DM tipo 2 foi avaliado somente em um estudo, com o desfecho de PA medida no consultório (45). O aumento de 1000 passos diários foi associado com redução da PA sistólica e diastólica, mas somente em mulheres. A medida da PA ambulatorial, aferida através da MAPA, apresenta melhor correlação com desfechos de interesse em pacientes sem e com DM (46-48).

Tudor-Locke e cols. publicaram um estudo que avaliou a AF em 209 adultos com média de idade de 48,4 anos, que utilizaram o pedômetro durante 7 dias e preencheram um diário sobre suas atividades diárias. Os dados mostraram que 44% da população realizou menos do que 5.000 passos por dia, 19,6% alcançou 9.000

passos por dia e 13,9% atingiram mais de 10.000 passos por dia (49). A orientação para a população adulta seria seguir a recomendação de atingir 10.000 passos diários, como um objetivo associado a ganhos na saúde (50).

Na prática clínica é muito interessante que se estabeleça uma linha de base dos pacientes medindo os passos nos dias úteis e finais de semana. Tal dado permite conhecer melhor o paciente e se estabelecer metas mais realistas a serem alcançadas nos próximos meses (51).

A associação da atividade física usual com a PA ambulatorial não foi avaliada até o momento em pacientes com DM tipo 2. Diante do exposto, esta dissertação tem como objetivo a avaliação da associação da atividade física usual, medida através da contagem de passos/dia, com o perfil pressórico de 24-horas, avaliado através da MAPA, em pacientes com DM tipo 2.

Referências

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*; 15(7):539-53, 1998.
2. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*;15(11):1509-16, 1992.
3. Schaan BD, Harzheim E, Gus I. [Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose]. *Rev Saude Publica*;38(4):529-36, 2004.
4. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*; 14;332(7533):73-8, 2006.
5. Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Neyeloff JL, Picon RV, Moreira MB, et al. Cardiovascular risk attributable to diabetes in southern Brazil: a population-based cohort study. *Diabetes Care*;32(5):854-6, 2009.
6. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*;49(8):1761-9, 2006.
7. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*;28(1):164-76, 2005.
8. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial *Arq Bras Cardiol*;95(1):1-51, 2010.
9. Gross JL, Stein AC, Beck MO, Fuchs SC, Silveiro SP, de-Azevedo MJ, et al. Risk factors for development of proteinuria by type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Braz J Med Biol Res*;26(12):1269-78, 1993.
10. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 12;321(7258):412-9, 2000.

11. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*;317(7160):703-13, 1998.
12. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, et al. [Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus]. *Rev Assoc Med Bras* ;50(3):263-7, 2004.
13. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 11;346(15):1145-51, 2002.
14. ADA. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*;32(1):S13-61, 2009.
15. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* ;41(6):1178-9, 2003.
16. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*;36 Suppl 1:S11-66, 2013.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*; 13;351(9118):1755-62, 1998.
18. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med*; 10-24;161(22):2661-7, 2001.
19. ACCORD. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*;362(17):1575-85, 2010.
20. Pinto LC, Ricardo ED, Leitao CB, Kramer CK, Zanatta CM, Gross JL, et al. [Inadequate blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Arq Bras Cardiol*;94(5):651-5, 2009.
21. Viana LV. Tese de Doutorado: Controle Glicêmico de Pacientes com Diabetes Tipo 2 nas Cinco Regiões do Brasil e Análise de efetividade de um programa de controle da glicemia e da hipertensão arterial sistêmica na rede pública. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.

22. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens*;15(7):783-92, 1997.
23. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*;157(6):657-67, 1997.
24. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2;136(7):493-503, 2002.
25. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol*;5(2):108-18, 1995.
26. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care*;34(1):55-7, 2011.
27. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*;30(6):1374-83, 2007.
28. Silverthorn. *Fisiologia Humana Uma Abordame Integrada*. *Artmed*:814 – 27, 2010.
29. Monteiro. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*;10(6):513-6, 2004.
30. Silva. Physical exercise, β -adrenergic receptors, and vascular response. *J Vasc Bras*;9(2):47-56, 2010.
31. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*;100(2):126-31, 1985.

32. Sigal RJ, Kenny GP. Combined aerobic and resistance exercise for patients with type 2 diabetes. *JAMA* 24;304(20):2298-9, 2010.
33. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 4;305(17):1790-9, 2011.
34. Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*;98(3):349-60, 2012.
35. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*;34(5):1228-37, 2011.
36. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 18;132(8):605-11, 2000.
37. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist Autumn*;9(3):179-86, 1969.
38. Matsudo T. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*;6:5-18, 2001.
39. Cotton. Exercise for older adults. ACE's guide for fitness professionals. *Human Kinetics*, 1998.
40. Pardini. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAQ - versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. *Rev Bras Ciên e Mov*;9(3):45-51, 2001.
41. Woolf K, Reese CE, Mason MP, Beaird LC, Tudor-Locke C, Vaughan LA. Physical activity is associated with risk factors for chronic disease across adult women's life cycle. *J Am Diet Assoc*;108(6):948-59, 2008.
42. Swartz AM, Strath SJ, Miller NE, Cashin SE, Cieslik LJ. Glucose control and walking in a multiethnic sample of older adults. *Gerontology*;53(6):454-61, 2007.
43. Tudor-Locke CE, Bell RC, Myers AM, Harris SB, Lauzon N, Rodger NW. Pedometer-determined ambulatory activity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*;55(3):191-9, 2002.

44. Bjorgaas M, Vik JT, Saeterhaug A, Langlo L, Sakshaug T, Mohus RM, et al. Relationship between pedometer-registered activity, aerobic capacity and self-reported activity and fitness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*;7(6):737-44, 2005.
45. Manjoo P, Joseph L, Pilote L, Dasgupta K. Sex differences in step count-blood pressure association: a preliminary study in type 2 diabetes. *PLoS One*;5(11):e14086, 2010.
46. Kramer CK, Leitao CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* ;31(12):2233-7, 2008.
47. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*;49(1):40-7, 2007.
48. Leitao CB, Canani LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*;30(5):1255-60, 2007.
49. Tudor-Locke. Descriptive epidemiology of pedometer-determined physical activity. *Med Sci Sports Exerc*;36(9):1567-73, 2004.
50. Tudor-Locke. A preliminary study of one year of pedometer self-monitoring. *Ann Behav Med*;28(3):158-62, 2004.
51. Matsudo. Pedômetros: uma nova alternativa de prescrição médica. *Diagn Tratamento*;13(2):102-6, 2008.

Capítulo 2 – Artigo Original

Association between Usual Physical Activity and 24-h Blood Pressure in Type 2 Diabetes

Short running title: Physical Activity and Blood Pressure in Type 2 Diabetes

Authors:

Alessandra T. N. Zucatti,¹ Tatiana Pedroso de Paula,¹ Luciana Verçoza Viana,¹
Rafael Dall Agnol,¹ Mirela Jobim de Azevedo,¹ Jorge Luiz Gross,¹ Beatriz D'Agord
Schaan,¹ Cristiane Bauermann Leitão¹

¹Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Word count: 3155

Tables: 2

Figures: 0

Keywords: Motor Activity, Blood Pressure, Type 2 Diabetes Mellitus

Corresponding author

Cristiane Bauermann Leitão

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar

Porto Alegre, RS 90035-003 – Brazil

E-mail: crisbleitao@yahoo.com.br

Phone: + 55 51 33598127. Fax: + 55 51 33598777

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the association between usual physical activity and 24-h blood pressure profile in patients with type 2 diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS: Cross-sectional study of 151 patients with type 2 diabetes. Usual physical activity was assessed by step counting and self-reported physical activity levels (International Physical Activity Questionnaire). Blood pressure (BP) was measured in-office and by 24-h ambulatory BP monitoring (ABPM).

RESULTS: Mean participant age was 61.1 ± 8.4 years; 64% were women (n=97) and 77% were white (n=116). The mean duration of diabetes was 14.3 ± 8.5 years. Ninety-two percent of patients had hypertension (n = 138), and the mean office BP was $138 \pm 18/78 \pm 10$ mmHg. Inverse correlations were observed between step count and 24-h BP (systolic, $r = - 0.186$, $p = 0.022$; pulse pressure, $r = - 0.210$, $p = 0.010$; systolic BP load, $r = - 0.177$, $p = 0.030$), daytime BP (systolic, $r = - 0.198$, $p = 0.015$; pulse pressure, $r = - 0.225$, $p = 0.005$; systolic BP load, $r = - 0.195$, $p = 0.017$), and nighttime BP (pulse pressure, $r = - 0.181$, $p = 0.026$). Patients were categorized into tertiles of daily step count, and those in the 1st tertile (<4873 steps/day) had higher 24-h systolic BP, daytime systolic BP, daytime mean BP, and daytime systolic BP load than those in the 2nd and 3rd tertiles, even after adjusting for age and HbA1c.

CONCLUSIONS: Patients with type 2 diabetes and low levels of physical activity exhibit higher 24-h and daytime systolic ambulatory BP values as compared with those who engage in more spontaneous exercise, even after adjustments for possible confounding factors.

Introduction

Hypertension is a major risk factor for the development and progression of chronic complications in type 2 diabetes mellitus. Sixty to 80% of patients with type 2 diabetes have hypertension (1, 2), and the majority of these have blood pressure (BP) values above recommended targets even after intensive optimization of antihypertensive therapy (3). Lifestyle changes and antihypertensive medications (1) are the cornerstone of treatment for these patients. Current guidelines recommend that everyone who is able should engage in regular aerobic physical activity, such as brisk walking (at least 30 minutes per day, most days of the week) (1, 4, 5), which is able to reduce systolic BP by 4 to 9 mmHg (4).

Exercise is an important part of the diabetes management plan. The American Diabetes Association (ADA) technical review of exercise and type 2 diabetes recommends at least 150 minutes per week of moderate to intense physical activity (50–70% of maximum heart rate), but this suggestion is mainly based on benefits found in trials evaluating glucose control (6). All types of structured exercise, including resistance, aerobic, and associations thereof are associated with improvement in glucose control in type 2 diabetes (7), but the precise effect of these different modalities of exercise on BP control in patients with diabetes has been questioned (6). A recent meta-analysis showed a significant reduction of systolic BP associated with aerobic training (-6.08 mmHg) and combined exercise (-3.59 mmHg), but no effect was observed for resistance training (8).

However, a structured exercise program is not available to all patients with diabetes, and most will simply be advised to increase physical activity by their primary care physician. A home-based gradual physical activity program, designed to achieve a goal of 175 min of moderate intensity physical activity per week, was

evaluated alongside other lifestyle changes as a co-intervention (9) and found to produce improvement in BP (systolic: -4.0 mmHg; diastolic: -1.2 mm Hg).

Walking and cardiovascular mortality are known to be inversely associated in patients with type 2 diabetes (10), but few studies have objectively measured associations between walking and individual cardiovascular risk factors. The number of steps walked per day, as measured by a pedometer, is associated with a better cardiovascular risk profile in women (10) and older adults (11). In patients with type 2 diabetes, the number of daily steps is associated with a lower body mass index (BMI) and higher aerobic capacity (12, 13). The association between daily steps and BP values was evaluated in a single trial of patients with type 2 diabetes, which showed that each increment of 1,000 steps/day was associated with a decrease in office BP, although only in women (14). Traditionally, the pedometer-determined physical activity cutoff points for classification of healthy adults are: <5000 steps/day (sedentary), 5000-7499 steps/day (low active), 7500-9999 steps/day (somewhat active), 10000-12499 (active), and ≥ 12500 (highly active) (15), and most guidelines recommend that individuals achieve active levels (>10000 steps/day) at the very least (12, 16, 17) However, considering diabetic patients this could be not infeasible.

As 24-h BP profiles correlate better with outcomes than office BP, particularly in patients with diabetes (18, 19), the present study sought to investigate the association between usual physical activity (step count as measured by a pedometer) and BP (measured by ambulatory BP monitoring [ABPM]) in patients with type 2 diabetes.

Study Design and Methods

Patients

This was a cross-sectional study of 151 patients with type 2 diabetes recruited from the outpatient clinics of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The inclusion criterion was a diagnosis of type 2 diabetes (age >30 years at onset of diabetes, no previous episodes of ketoacidosis or documented ketonuria). Patients with creatinine levels >2.0 mg/dL, any disease that interferes with glucose control (infection, prolonged use of corticosteroids), unstable angina or acute myocardial infarction in the last 3 months, NYHA class III or IV heart failure, cirrhosis, alcoholism or illegal drug use, dementia, pregnancy or lactation, malignancies, body mass index (BMI) >40 kg/m², physical disability preventing use of a pedometer, or participation in other research projects involving any type of intervention were excluded from the sample. The study protocol was approved by the institutional Research Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all patients.

Patient evaluation

Patients underwent an interview and clinical examination for collection of demographic and anthropometric data. BP was measured in-office and by 24-h ABPM. The mean of two office BP measurements, obtained with a digital sphygmomanometer (Omron HEM-705CP Blood Pressure Monitor) on the left arm and with the patient in the seated position, after a 5-minute rest, on the same day of ABPM was considered for all analyses. ABPM was performed by the oscillometric method (Spacelabs 90207, serial numbers 207-054280, 207-024751, 207-054290, 207-056568, 207-038016, with calibration certification), with a 15-minute interval in the daytime and 20-minute interval in nighttime periods. Patients were advised to maintain their usual daily activities. Sleep time was recorded as the period between

the time when the patient went to bed and the time when the patient woke up in the morning. All ABPM measurements were obtained on a normal workday. The means of 24-h and daytime and nighttime systolic and diastolic BP were recorded, as well as BP loads (percentage of 24-h and daytime BP measurements $\geq 140/90$ mmHg and nighttime BP measurements $\geq 120/80$ mmHg). Hypertension was defined by an office BP measurement of $\geq 140/90$ mm Hg on two occasions or use of antihypertensive medications.

Usual physical activity was measured objectively by step counting with a pedometer (Digi-walker SW-700, Yamax Corporation, Tokio, Japan). Participants wore pedometers for 7 days, attached to the waistband of their clothing during waking hours, except when bathing or swimming. Participants were encouraged not to alter their usual physical habits during these 7 days. Every evening, research participants recorded their number of daily steps in a diary and the pedometer was reset to zero to be worn on the next day. The pedometer also provides data on the daily distance walked in kilometers.

Physical activity was also evaluated subjectively by self-reported levels of overall physical activity with the validated Portuguese-language version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ long form) (20), and patients were classified into three levels of activity: high (corresponding to at least 60 minutes/day of moderate-intensity activity above the baseline level of physical activity), moderate (corresponding to at least 30 minutes of moderate-intensity activity above the baseline level of physical activity on most days of the week), and low (not meeting the criteria for the moderate level). Participants were also asked to complete a daily physical activity log, in which they recorded the type and duration (in minutes) of any sport or exercise (planned physical activity) done during the week. Mean steps

walked per day and minutes of planned physical activity per day were then computed for each participant. Visit plans were: Visit 1 – Patients underwent an interview and clinical examination for collection of demographic, anthropometric data; physical activity was evaluated by IPAQ. BP was measured, pedometer and were delivered. Visit 2 (seven days later) - Blood collection and 24-h ABPM were performed. Visit 3 (a day after visit 3) - 24-h ABPM was removed and pedometers were returned to centre.

Laboratory methods

Fasting plasma glucose levels were measured by the hexokinase method and HbA1c was measured by a high-performance liquid chromatography (HPLC) assay (Merck-Hitachi 9100, normal range 4–6%). Total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides were measured by the colorimetric method, and LDL was calculated with the Friedewald formula. Creatinine was measured by the Jaffé method.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm SD, median (interquartile range) or absolute and relative frequencies. One-way ANOVA (with Bonferroni *post-hoc* test) or the chi-square test were used for comparison of clinical and laboratory data. Quantitative variables without a normal distribution were log-transformed prior to statistical analysis. Differences in office BP and ABPM values among categories of physical activity, defined either by step counts or by the IPAQ classification, were analyzed. Sequential multiple linear regression models were constructed with office BP and ABPM values as dependent variables to adjust for possible confounding variables found on univariate analysis. A sample size of 150 individuals was required to detect a difference of 7 mmHg in systolic BP measured by ABPM between groups with higher and lower physical activity (3, 21), considering an alpha error of 5%, a statistical power of 80% and a SD of 15 mmHg for 24-h systolic BP. P-values <0.05

(two-tailed) were considered significant. All analyses were performed by SPSS version 18.0.

Results

A total of 151 patients with type 2 diabetes (female: $n = 97$, 64%; white: $n = 116$, 77%) were included. Mean age was 61.1 ± 8.4 years, and mean duration of diabetes was 14.3 ± 8.5 years. The mean BMI was 29.8 ± 4.7 kg/m². Twenty patients (13%) were current smokers, 79 (52%) were living with a partner and 67 (44%) had completed at least eight years of formal education. Mean HbA1c was $8.5 \pm 2.0\%$. Diabetes was managed with diet alone in 2 patients (1%), oral agents in 74 patients (49%), a combination of oral agents and insulin in 67 patients (45%), insulin alone in 8 patients (5%).

Of the 151 patients evaluated, 139 (92%) had hypertension. Six were treated with nonpharmacological therapy alone, and 133 with antihypertensive agents (mean of 2.1 ± 1.2 antihypertensive agents per patient; diuretics, $n = 107$ (71%); angiotensin converting enzyme inhibitors, $n = 91$ (60%); β -blockers, $n = 63$ (42%); calcium channel blockers, $n = 45$ (30%]). Mean office BP was $138 \pm 18/78 \pm 10$ mmHg.

The overall mean step count per day was 6391 ± 3357 (median, 5776; interquartile range, 660 – 19736), and participants walked a median distance of 3.1 (0.2 – 30.22) km per day. According to self-reported physical activity (IPAQ), 26 (17%) patients were in the low category, 52 (35%) in the moderate category, and 73 (48%) in the high category. However, considering this classification, there was no difference in mean daily step count among groups [5413 (3366 – 7148) vs. 5494 (3828 – 7904) vs. 5965 (4732 – 8532) steps, $P = 0.070$). Office and ABPM values were also similar among the three categories (data not shown). Only 18 participants (12%) reported regular planned physical activity in their physical activity log (85%

walking, 5% resistance training, 5% biking, 5% yoga), comprising only 118 minutes of exercise per week on average (range, 35–855 minutes/week).

No correlations were observed between step count and office systolic BP ($r = -0.122$, $p = 0.136$) or office diastolic BP ($r = 0.192$, $p = 0.261$). However, significant correlations were found for most ABPM parameters. Inverse correlations between daily mean step count and 24-h systolic BP ($r = -0.186$, $p = 0.022$), 24-h pulse pressure ($r = -0.210$, $p = 0.010$), and 24-h systolic BP load ($r = -0.177$, $p = 0.030$) were detected. There were no associations between step count and 24-h diastolic BP, 24-h mean BP or 24-h diastolic BP load.

Regarding daytime BP measurements, inverse correlations were found between mean step counts and daytime systolic BP ($r = -0.198$, $p = 0.015$), daytime pulse pressure ($r = -0.225$, $p = 0.005$), and daytime systolic BP load ($r = -0.195$, $p = 0.017$). No correlations were observed for daytime diastolic BP, daytime mean BP and daytime diastolic BP load. Nighttime pulse pressure was the only nighttime BP variable correlated with mean daily step counts ($r = -0.181$, $p = 0.026$).

Because usual physical activity measured by mean step counts was found to correlate with systolic BP, we decided to analyze patients' BP values as stratified by tertiles of steps per day (1st tertile: <4873 steps/day; 2nd tertile: ≥4873 to 7114 steps/day; 3rd tertile: ≥7114 steps/day). Clinical and laboratory characteristics of patients according to these levels of physical activity are listed in Table 1. Patients in the 1st tertile of daily mean step counts were older ($P = 0.013$) than those in the 3rd tertile, and HbA1c was higher in patients in the 2nd tertile than among those in the 3rd tertile ($P = 0.008$). No between-group differences were observed for the other clinical and laboratory parameters.

Patients with the least usual physical activity as evaluated by step counts (1st tertile) had higher levels of 24-h systolic BP, 24-h pulse pressure, daytime systolic BP, and daytime pulse pressure than those with higher levels of usual physical activity (2nd and 3rd tertiles) (Table 2). Furthermore, mean daytime BP and daytime systolic BP load were increased in patients in the 1st tertile as compared with those in the 2nd tertile.

Given that BP values were similar among patients in the two upper tertiles and most differences were found on comparisons with the lower tertile, we decided to pool patients belonging to the two upper tertiles for multivariate analysis. Each BP variable found to be associated with mean daily step counts on univariate analysis was included in a separate linear regression model as the dependent variable, with the lowest tertile of physical activity, age, and HbA1c as independent variables. The 1st tertile of mean daily step counts remained associated with higher 24-h systolic BP ($\beta = 5.3$, CI 95% 0.9 – 9.7, $P = 0.019$), daytime systolic BP ($\beta = 6.3$, CI 95% 1.9 – 10.7, $P = 0.005$), daytime mean BP ($\beta = 3.2$, CI 95% 0.2 – 6.3, $P = 0.037$), and daytime systolic BP load ($\beta = 15.0$, CI 95% 5.1 – 24.9, $P = 0.003$) values, but not with 24-h and daytime pulse pressure, after adjusting for age and HbA1c.

Conclusions

In this sample of patients with type 2 diabetes, low levels of usual physical activity were associated with higher 24-h and daytime systolic BP, as well as with higher daytime mean BP and daytime systolic BP load. These associations remained significant even after adjustment for possible confounding factors.

In the present study, patients walked a mean of 6391 steps/day. This is consistent with previous studies, which have reported mean daily counts of 3448 to 7220 steps in patients with type 2 diabetes. Interestingly, patients with type 2

diabetes and higher pedometer-determined ambulatory activity (≥ 8645 steps/day) had lower BMIs than those with lower step counts (13), but the association between daily step counts and low HbA1c remains controversial (12, 14).

The association between usual physical activity and office BP was evaluated in a previous cross-sectional study of patients with type 2 diabetes, and each increment of 1,000 daily steps was associated with a decrease of -2.6 mmHg in office systolic BP and -1.4 mmHg in office diastolic BP, although only among women (14). On the other hand, patients with type 2 diabetes who were encouraged to increase their daily steps walked achieved an increment of 1,562 steps/day, which resulted in a reduction in office BP of -6.0/-5.2 mmHg (22). To the best of our knowledge, the present study is the first to evaluate the association between usual daily physical activity and ABPM profile in patients with type 2 diabetes. We observed a beneficial effect of higher levels of daily physical activity on 24-h and daytime systolic BP across the entire sample rather than only among women. Nevertheless, no differences in either diastolic or nighttime BP were observed.

Use of the pedometer for measurement of daily physical activity has been extensively validated (23). In patients with diabetes, step counting correlates with aerobic capacity, as evaluated by $VO_2\text{max}$ ($r = 0.43$, $p = 0.02$), and with perceived physical fitness ($r = 0.48$, $p = 0.02$) (12). In the present study, the association between step counts and self-reported levels of overall physical activity, as measured by the IPAQ questionnaire, was quite poor. Participants in all three self-assessed levels of physical activity (low, moderate and high) had similar mean daily step counts, in the region of 5,000 steps/day, which is consistent with baseline physical activity and far below what is expected for a high level of physical activity (20). This

finding suggests that the IPAQ may not be an appropriate instrument for assessment of usual daily physical activity in patients with type 2 diabetes.

There are practical implications of the results presented herein. As previously described, traditionally used cutoff points of steps obtained from pedometers for classification of healthy adults are higher than those observed in this analysis. Thus, this is probably an infeasible target for most individuals with type 2 diabetes (16). We found out that patients with type 2 diabetes whose usual level of daily physical activity fell in the 2nd tertile, consistent with what is usually categorized as a “low-active” level in persons without diabetes, already experienced benefits in ambulatory BP. Thus, on the basis of our findings, patients with type 2 diabetes should be encouraged to walk at least 5000 steps per day.

Usually the cross-sectional design would be a limitation of this kind of study. However, as the information here obtained reflect real-life considering levels of usual physical exercise and BP profile, we think the cross-sectional design is indeed a strength to consider.

In conclusion, patients with type 2 diabetes and low levels of usual physical activity exhibit higher ambulatory BP values in comparison with those who engage in more spontaneous exercise. Prospective cohort studies should be conducted to ascertain whether a causal relationship exists between usual physical activity and ABPM profile.

Acknowledgments – This study was supported by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research and Event Incentive Fund (*Fundo de Incentivo à Pesquisa – FIPE/HCPA*).

References

1. American Diabetes Association - Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*;32(1):S13-6, 2009.
2. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, et al. [Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus]. *Rev Assoc Med Bras*;50(3):263-7, 2004.
3. Viana LV. Tese de Doutorado: Controle Glicêmico de Pacientes com Diabetes Tipo 2 nas Cinco Regiões do Brasil e Análise de efetividade de um programa de controle da glicemia e da hipertensão arterial sistêmica na rede pública. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.
4. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension*;41(6):1178-9, 2003.
5. American Diabetes Association - Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*;36 Suppl 1:S11-66, 2013.
6. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, 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, 2010.
7. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 4;305(17):1790-9, 2011.
8. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*;34(5):1228-37, 2011.
9. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*;30(6):1374-83, 2007.

10. Woolf K, Reese CE, Mason MP, Beaird LC, Tudor-Locke C, Vaughan LA. Physical activity is associated with risk factors for chronic disease across adult women's life cycle. *J Am Diet Assoc*;108(6):948-59, 2008.
11. Swartz AM, Strath SJ, Miller NE, Cashin SE, Cieslik LJ. Glucose control and walking in a multiethnic sample of older adults. *Gerontology*;53(6):454-61, 2008.
12. Bjorgaas M, Vik JT, Saeterhaug A, Langlo L, Sakshaug T, Mohus RM, et al. Relationship between pedometer-registered activity, aerobic capacity and self-reported activity and fitness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*;7(6):737-44, 2005.
13. Tudor-Locke CE, Bell RC, Myers AM, Harris SB, Lauzon N, Rodger NW. Pedometer-determined ambulatory activity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*;55(3):191-9, 2002.
14. Manjoo P, Joseph L, Pilote L, Dasgupta K. Sex differences in step count-blood pressure association: a preliminary study in type 2 diabetes. *PLoS One*;5(11):e14086, 2010.
15. Tudor-Locke C, Washington TL, Hart TL. Expected values for steps/day in special populations. *Prev Med*;49(1):3-11, 2009.
16. Tudor-Locke C, Bassett DR, Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med*;34(1):1-8, 2004.
17. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1;273(5):402-7, 1995.
18. Kramer CK, Leitao CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care*;31(12):2233-7, 2008.
19. Leitao CB, Canani LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*;30(5):1255-60, 2007.
20. IPAQ. International Physical Activity Questionnaire. <http://www.ipaq.ki.se/downloads.htm> .Site consultado em 20/10/2009.

21. Leitaó CB, Canani LH, Silveiro SP, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol*;89(5):315-21, 47-54, 2007.
22. Johnson ST, Bell GJ, McCargar LJ, Welsh RS, Bell RC. Improved cardiovascular health following a progressive walking and dietary intervention for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*;11(9):836-43, 2009.
23. Araiza P, Hewes H, Gashetewa C, Vella CA, Burge MR. Efficacy of a pedometer-based physical activity program on parameters of diabetes control in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*;55(10):1382-7, 2006.

TABLES:

Table 1 – Clinical profile of the sample, stratified by step count tertiles

	1 st Tertile	2 nd Tertile	3 rd Tertile	p
	<4873 steps/day (n = 50)	4873-7113 steps/day (n = 50)	≥7114 steps/day (n = 51)	
Age (years)	63 ± 8.7	61.6 ± 8.9	58.2 ± 7.3	0.013*
Diabetes duration (years)	13.8 ± 8.5	15.1 ± 8.4	13.5 ± 8.3	0.595
Male sex	15 (30)	19 (38)	20 (39.2)	0.578
White ethnicity	37 (74)	41 (82)	39 (76.5)	0.913
Current smoking	8 (16)	9 (18)	3 (5.9)	0.308
Living with a partner	22 (44)	30 (60)	27 (52.9)	0.506
Education (years)	8.4 ± 4.4	8.88 ± 4.3	9.5 ± 5	0.342
Hypertension	46 (92)	45 (90)	48 (94)	0.746
BMI (kg/m ²)	30.2 ± 4.3	29.7 ± 4.9	29.5 ± 4.8	0.709
Antihypertensive agents	2.1 ± 1.2	1.88 ± 1.2	2.18 ± 1.2	0.435
Diabetes management				
Diet alone	0	1 (2)	1 (2)	0.907
Oral agents	24 (48)	24 (48)	26 (51)	
Oral agents and insulin	22 (44)	23 (46)	22 (43.1)	
Insulin alone	4 (8)	2 (4)	2 (3.9)	
Fasting glucose (mg/dL)	177.6 ± 67.5	172.6 ± 87.1	153.2 ± 54	0.190
HbA1c (%)	8.6 ± 1.9	8.9 ± 2.2	7.8 ± 1.7	0.008**
Total cholesterol (mg/dl)	172.5 ± 38.3	174.3 ± 45.9	176.65 ± 39.8	0.885
LDL-cholesterol (mg/dl)	90 ± 37	94 ± 35	96 ± 33	0.423
HDL-Cholesterol (mg/dl)	40 ± 12	44 ± 13	45 ± 14	0.192
Triglycerides (mg/dl)	171 (106 - 232)	139 (97 - 214)	150 (80-228)	0,349

Creatinine (mg/dl)	0.85 ± 0.2	0.91 ± 0.4	0.80 ± 0.2	0.260
--------------------	------------	------------	------------	-------

*1st vs. 3rd tertile; **2nd vs. 3rd tertile . Continuous variables are expressed as means ± SD or medians and interquartile ranges, and categorical variables are expressed as absolute (n) and relative frequencies (%).

Table 2 – Blood pressure profiles, stratified by step count tertiles

	1 st Tertile	2 nd Tertile	3 rd Tertile	p
	<4873	4873-7113	≥7114	
	steps/day	steps/day	steps/day	
	(n = 50)	(n = 50)	(n = 51)	
Office				
Systolic BP (mmHg)	142.8 ± 20.7	134.6 ± 14.8	136.3 ± 17.2	0.054
Diastolic BP (mmHg)	78.1 ± 9.9	77.7 ± 9.6	79.5 ± 10.9	0.666
24-h				
Systolic BP (mmHg)	133.2 ± 15.4	125.7 ± 11.6	126.8 ± 12.3	0.011*
Diastolic BP (mmHg)	73.7 ± 8.3	72.5 ± 6.5	74.2 ± 8.1	0.510
Mean BP (mmHg)	95.2 ± 9.6	91.3 ± 7	92.8 ± 8.6	0.072
Pulse pressure (mmHg)	58.2 ± 14.9	52.7 ± 12.4	52.5 ± 9.8	0.040*
Systolic BP load (%)	44 (22 - 76)	26 (8 - 53)	24 (11 - 45)	0.114
Diastolic BP load (%)	8 (3 - 26)	5 (1 - 18)	7 (2 - 27)	0.357
Daytime				
Systolic BP (mmHg)	135.9 ± 14.6	127.2 ± 12.4	128.9 ± 11.9	0.003*
Diastolic BP (mmHg)	76.9 ± 8.5	74.6 ± 7.1	77.2 ± 8.4	0.227
Mean BP (mmHg)	98 ± 9.5	93.2 ± 7.8	95.5 ± 8.7	0.025**
Pulse pressure (mmHg)	57.7 ± 14.5	52.1 ± 12.6	51.7 ± 9.6	0.028*
Systolic BP load (%)	33 (18 - 74)	10 (2 - 31)	20 (7 - 37)	0.012**
Diastolic BP load (%)	6 (1 - 29)	2 (0 - 10)	5 (2 - 23)	0.190
Nighttime				
Systolic BP (mmHg)	127.6 ± 18.6	121.3 ± 13.3	120 ± 21.7	0.091
Diastolic BP (mmHg)	67.2 ± 9.6	67 ± 7.9	67 ± 12	0.993
Mean BP (mmHg)	89.3 ± 11.8	86.4 ± 9.1	85.9 ± 14.6	0.307
Pulse pressure (mmHg)	59.2 ± 15.8	53.7 ± 12.3	53.2 ± 13.3	0.059

Systolic BP load (%)	54 (24 – 92)	52 (11 – 80)	41 (15 – 82)	0.444
Diastolic BP load (%)	5 (0 – 26)	5 (0 – 14)	8 (0 – 24)	0.289

* 1st vs. 2nd and 3rd tertiles, **1st vs. 2nd tertile. Variables are expressed as means ± SD.