

## MESA 1: ACTIVIDAD FÍSICA Y DIABETES MELLITUS. ASPECTOS GENERALES

### TABLE 1: DIABETES MELLITUS AND PHYSICAL ACTIVITY. GENERAL ASPECTS

**Expertos invitados:** Gabriela De Roia<sup>1</sup>, Andrés Florio<sup>2</sup>

**Coordinadora:** Natalia Garrido Santos<sup>3</sup>

**Secretario:** Martín Maraschio<sup>4</sup>

**Integrantes:** Natalia Blanco Debat<sup>5</sup>, Gabriela Cuzzio<sup>6</sup>, Santiago De Loredo<sup>7</sup>, Rubén De Marco<sup>8</sup>, Mariano Forlino<sup>9</sup>, Alejandra Maldini<sup>10</sup>, Karina Mengoni<sup>11</sup>, Lucía Poggio<sup>12</sup>

#### RESUMEN

Se define como actividad física (AF) a cualquier movimiento corporal que realice el músculo esquelético y que resulte en gasto energético superior al basal. El ejercicio es una subcategoría de AF planeada, estructurada y repetitiva, y tiene como objetivo mejorar o mantener la aptitud física. El ejercicio crónico genera adaptaciones metabólicas favorables para el tratamiento de la diabetes, mejorando la función mitocondrial e incrementando la expresión de los GLUT-4. A su vez, la AF ayuda al control del perfil lipídico y la presión arterial, y puede mejorar el bienestar psicológico, la calidad de vida y la depresión en individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

La condición o aptitud física es el conjunto de atributos que le permite a una persona realizar actividad física en forma eficiente. La condición física cardiorrespiratoria (CCR) se define como la capacidad de los sistemas circulatorio, respiratorio y vascular de suministrar oxígeno a los músculos durante una actividad física sostenida. El entrenamiento intervalado de alta intensidad (HIIT, sus siglas en inglés) mejoraría la CCR de forma superior al ejercicio aeróbico tradicional. Por otro lado, la termogénesis de la actividad no ejercicio (NEAT, sus siglas en inglés) se refiere a todo gasto de energía que se produce por actividades distintas al ejercicio, como cocinar. Pequeñas ráfagas de NEAT mejoran el manejo de la insulina y la lipólisis.

El uso de dispositivos móviles, como teléfonos, resulta atractivo para desarrollar intervenciones sobre la salud. Existe un gran número de aplicaciones para la práctica de AF, sin embargo, las publicaciones científicas que avalen su efectividad son limitadas. Los podómetros y similares han incrementado la capacidad de cuantificar la AF, aunque existen datos insuficientes para determinar su utilidad en la mejoría de la salud.

**Palabras clave:** actividad física; ejercicio físico; diabetes; beneficios; condición física; tecnología aplicada.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2018; Vol. 52 (03-13)

#### ABSTRACT

*Physical activity is defined as any body movement produced by skeletal muscles that requires energy expenditure and results in energy expenditure higher than basal. Exercise is a planned, structured and repetitive physical activity. Regular exercise produces metabolic adaptations that improve blood glucose control increasing mitochondrial density and insulin signaling proteins, and cooperate to control lipid profile, blood pressure, psychological well-being, quality of life and depression in type 2 diabetes.*

*The physical condition or fitness is the set of attributes that allow a person to perform physical activity in an efficient manner. The cardiorespiratory fitness is defined as the ability of the circulatory, respiratory and vascular systems to provide oxygen to the muscles during sustained physical activity. High-intensity interval training (HIIT) promotes a better improvement of cardiorespiratory fitness than traditional aerobic exercise. On the other hand, the thermogenesis of non-exercise activity (NEAT) refers to any energy expenditure that is produced by activities other than exercise, such as cooking. Small bursts of NEAT improve insulin management and lipolysis.*

*The use of mobile devices, such as cellphones, is attractive for developing health interventions. Although there are many apps for physical activity, scientific publications supporting their effectiveness are limited. Pedometers can quantify the amount of activity but there are not enough data to determinate its usefulness in health condition.*

**Key words:** physical activity; exercise; diabetes; benefits; fitness; applied technology.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2018; Vol. 52 (03-13)

<sup>1</sup> Doctora en Ciencias del Ejercicio Físico del Movimiento, Directora del Laboratorio de Ergonomía y Actividad Física de la Universidad de Flores, Directora del Programa Nacional de Lucha contra el Sedentarismo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médico Pediatra, especialista en Medicina del Deporte, Hospital Universitario Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica especialista en Medicina Familiar, especializada en Diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Médico especialista en Clínica Médica, especializado en Diabetes (SAD), Jefe del Servicio de Clínica Médica, Hospital Municipal de Azul Dr. Ángel Pintos, provincia de Buenos Aires, Argentina

- <sup>5</sup> Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes (SAD), Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones, Argentina
- <sup>6</sup> Médica especializada en Diabetes (SAD), Hospital Geriátrico Juana F Cabral. Corrientes, Argentina
- <sup>7</sup> Médico especialista en Medicina Interna, experto en Diabetes (Consejo de Médicos de la provincia de Córdoba), Jefe del Servicio de Diabetes y Nutrición, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina
- <sup>8</sup> Médico especialista en Endocrinología, especializado en Diabetes (SAD), Coordinador del Área de Endocrinología y Diabetes del Hospital El Cruce, Florencio Varela, provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>9</sup> Médico especialista en Medicina Interna, especializado en Diabetes (SAD), IMED y Universidad Católica de Cuyo, San Luis, Argentina
- <sup>10</sup> Médica especialista en Medicina General y Nutrición, especializada en Diabetes (SAD), Salud Santa Rosa, Santa Rosa, La Pampa, Argentina

- <sup>11</sup> Médica especialista en Medicina Familiar, especializada en Diabetes (SAD), Hospital Scaravelli, Tunuyán, Mendoza, Argentina
- <sup>12</sup> Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes (SAD), Hospital Juan Fernández y Programa Nacional de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Natalia Garrido Santos

E-mail: nataliacgs@yahoo.com.ar

Correspondencia: Juan B Justo 871, 7° A, (CP1425FSC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 02/10/18

Fecha de trabajo aceptado: 05/11/18

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés. Natalia Garrido Santos actualmente se desempeña como *medical advisor* en Novo Nordisk Argentina.

## TEMARIO

Bases de la actividad física como herramienta terapéutica en diabetes. Impacto metabólico. Tipos de entrenamiento. Actividad física no programada. Tecnología aplicada.

### 1. Efectos metabólicos de la actividad física

- a. En el control de la glucosa y el peso corporal
- b. En los niveles lipídicos

### 2. Efectos sobre la salud mental

### 3. Condición o aptitud física

### 4. Ejercicio continuo de intensidad intermedia

### 5. Entrenamiento intervalado de alta intensidad

### 6. Actividad física no programada

### 7. Tecnología aplicada a la actividad física (aplicaciones y dispositivos portables)

## INTRODUCCIÓN

La actividad física (AF) es una herramienta fundamental en el manejo de la diabetes, que promueve la salud y mejora la calidad de vida de las personas afectadas por dicha enfermedad. Se define como AF a cualquier movimiento corporal que realice el músculo esquelético y que resulte en gasto energético superior al basal. La AF en la vida diaria incluye a la actividad ocupacional, la práctica de deportes y la realización de las tareas cotidianas, recreativas o domésticas. El ejercicio es una subcategoría de AF planeada, estructurada y repetitiva, y tiene como objetivo mejorar o mantener la aptitud física, el desempeño físico o la salud<sup>1</sup>. Por su parte, el deporte es una actividad física sujeta a normas, habitualmente de carácter competitivo.

Los tipos de AF son:

- **Aeróbica o de resistencia cardiovascular:** es aquella actividad en la cual se realizan movimientos rítmicos de grandes grupos musculares sostenidos en el tiempo. Ejemplos: caminar, andar en bicicleta, trotar o nadar.

- **Entrenamiento de fuerza o de carga:** la fuerza muscular es la capacidad de los músculos de generar tensión y la resistencia muscular es la capacidad de los músculos de continuar trabajando sin fatigarse. Los ejercicios de fuerza son aquellos que aumentan la fuerza del músculo esquelético, su potencia, resistencia y masa. Se trabaja contra resistencia al usar pesos libres como mancuernas, máquinas de fuerza o el propio peso del cuerpo y en base a series de repeticiones.

- **Flexibilidad:** es la capacidad de las articulaciones para moverse en todo su rango de movimiento. Las actividades que promueven la flexibilidad son las clases estiramiento muscular, las artes marciales, yoga y pilates.

- **Equilibrio:** consiste en las modificaciones que los músculos y las articulaciones elaboran a fin de garantizar la relación estable entre el eje corporal y el eje de gravedad en posición estacionaria o en movimiento. Los ejercicios de equilibrio incluyen actividades estáticas y dinámicas diseñadas para mejorar la capacidad del individuo de resistir cambios de influencia postural. Son ejemplos: el tai chi, sostenerse sobre una pierna o actividades como el yoga que combinan flexibilidad, equilibrio y fuerza muscular<sup>2</sup>.

### **1.a. Efectos metabólicos en el control de la glucosa y el peso corporal**

En las personas con diabetes la acción de la insulina en el músculo, estimulando la entrada de glucosa, está alterada, pero no así el efecto del ejercicio que es insulino-independiente. La insulina y el ejercicio coinciden en un mecanismo molecular para mejorar la entrada de glucosa a la célula: aumentan la traslocación del receptor de glucosa GLUT-4, que es el principal responsable del ingreso de glucosa a la célula muscular. Pero insulina y ejercicio lo hacen estimulando diferentes vías de señales. La contracción muscular implica un cambio en el estado energético muscular (incremento de AMP/ATP), aumento del calcio intracelular, incremento de las especies reactivas de oxígeno y de la actividad de la proteína quinasa C. Estos cambios activan diferentes vías de señalización que funcionan como cascadas activando la translocación del GLUT-4 a la membrana celular<sup>3</sup>.

El ejercicio crónico genera adaptaciones metabólicas favorables para el tratamiento de la diabetes, específicamente al mejorar la función mitocondrial e incrementar la expresión de la proteína GLUT-4<sup>4</sup>. Está documentado que las personas con diabetes tienen mitocondrias más pequeñas, dañadas, defectuosas en su función y con una disminución del marcador de biogénesis mitocondrial. Esto estaría relacionado también a la insulinoresistencia. El ejercicio crónico de resistencia incrementa el contenido y actividad de las mitocondrias musculares y de los marcadores de actividad mitocondrial (como la actividad de la citrato sintetasa y la expresión de los complejos I, II y III)<sup>5</sup>. Estos hallazgos se correlacionan con una mayor disposición de glucosa estimulada por insulina, lo que sería un signo indirecto de incremento en la insulino-sensibilidad muscular mediada por el ejercicio.

El aumento en las catecolaminas en la sangre arterial durante el ejercicio incrementan el flujo sanguíneo al tejido adiposo, aumentando la lipólisis, la movilización ácidos grasos, la expresión y secreción de IL-6 y el suministro de oxígeno, y se asocia a una disminución en la reesterificación de los ácidos grasos libres. Al mismo tiempo, durante las 24 horas (h) posteriores al ejercicio físico, la grasa proveniente de la dieta es redirigida hacia el músculo esquelético, con la consecuente disminución del almacenamiento en el tejido adiposo. Si estos cambios se sostienen en el tiempo

y son suficientemente regulares, generarán modificaciones estructurales en el tejido adiposo<sup>6</sup>. A pesar de todos estos beneficiosos mecanismos, la pérdida de masa grasa y peso son más difíciles de demostrar sin una restricción calórica asociada.

#### *Evidencias clínicas del impacto de la AF en el control de la glucemia y el peso*

El estudio *Look AHEAD (Action For Health in Diabetes)* fue el ensayo randomizado más grande que evaluó una intervención de estilo de vida en adultos con diabetes tipo 2 (DM2) (pérdida del 7% del peso con restricción calórica moderada y 175 minutos -min- por semana de ejercicio sin supervisión) vs un grupo de control de educación y apoyo a la diabetes. No hubo diferencias en los eventos cardiovasculares mayores entre los grupos. Sin embargo, el grupo de intervención logró mejoras significativamente mayores en la pérdida de peso, aptitud cardiorrespiratoria, control de glucosa en sangre, presión arterial y lípidos con menos fármacos, menor incidencia de apnea del sueño, nefropatía diabética severa y retinopatía diabética, depresión, disfunción sexual, incontinencia urinaria y dolor articular; además se evidenció una mejoría en la calidad de vida, con menores costos generales de atención de la salud<sup>7</sup>.

El ejercicio aeróbico mejora el control glucémico en la DM2, en particular cuando al menos se realizan en forma sostenida 150 min por semana. El ejercicio de resistencia (pesas libres o máquinas de pesas) aumenta la fuerza en adultos con DM2 en un 50% y mejora la A1C en un 0,57%. Para el control de la glucemia, el entrenamiento combinado es superior a cualquiera de los dos tipos de entrenamiento realizado por separado. Por lo tanto, los adultos con DM2 idealmente deben llevar a cabo ejercicios aeróbicos y ejercicios de resistencia para obtener resultados óptimos en la glucemia<sup>8</sup>.

Aunque la pérdida de peso de los programas de entrenamiento sin restricción calórica es muy heterogénea, los pacientes que participan en un programa de actividad física pueden experimentar una pérdida de peso modesta (<2 kg). En general, los médicos deben alentar a los participantes a adherirse a los programas de entrenamiento a largo plazo independientemente de la cantidad de pérdida de peso lograda dado que los beneficios cardiovasculares se logran hasta en ausencia de pérdida de peso (Tablas 1 y 2).

| Recomendaciones de actividad física respecto del control del peso corporal |
|--|
| Para mantener y mejorar la salud: 150 min/semana                           |
| Para prevenir el aumento de peso: 150-250 min/semana                       |
| Para promover la pérdida de peso: 225-420 min/semana                       |
| Para prevenir el aumento de peso luego del descenso: 200-300 min/semana    |

**Tabla 1:** Recomendaciones de actividad física del Colegio Americano de Medicina del Deporte para el control del peso<sup>8</sup>.

| Modalidad   | Rango de pérdida de peso | Modalidad   |
|---|--------------------------|---|
| Objetivo de pasos diarios basado en podómetro                 | 0 a 1 kg                 | Improbable  |
| Ejercicio aeróbico solamente                                  | 0 a 2 kg                 | Posible, pero sólo con volúmenes de ejercicio extremadamente altos              |
| Entrenamiento de resistencia solamente                        | Ninguno                  | Improbable  |
| Entrenamiento aeróbico y resistencia sin restricción calórica | 0 a 2 kg                 | Posible, pero sólo con volúmenes extremadamente altos de entrenamiento aeróbico |
| Restricción calórica combinada con entrenamiento aeróbico     | 9 kg a 13 kg             | Posible   |

**Tabla 2:** Pérdida de peso inicial esperada y posible de producir de diferentes modalidades de entrenamiento físico<sup>8</sup>.

### 1.b.Efectos metabólicos en los niveles lipídicos

La actividad física se asocia con los siguientes cambios favorables sobre las concentraciones de lípidos plasmáticos<sup>9</sup>:

- Aumenta los valores de HDLc entre un 5-14%.
- Disminuye entre un 7-15% los TGL.
- Disminuye el LDLc de forma no uniforme en todos los estudios (0-15%).
- Desciende entre un 7-18% el CT, el colesterol VLDLc y la apolipoproteína B.
- Reduce el número y el tamaño de las lipoproteínas ricas en TGL.
- Modifica el patrón de partículas LDL<sup>10</sup>.

Si bien los beneficios del ejercicio sobre el perfil lipídico se observan aún en personas con niveles normales de lípidos, los cambios significativos se presentan en aquellos con hipercolesterolemia preintervención<sup>11</sup>. Cuando la dislipemia es de origen genético, la AF tendrá poco o ningún efecto sobre los lípidos<sup>10</sup>.

El HDLc es el más sensible a los cambios inducidos por el ejercicio aeróbico<sup>12</sup>, sin diferencias de sexo, edad o raza<sup>13</sup>. Un reciente metaanálisis demostró un incremento estadísticamente significativo del 11% de los niveles de HDLc-2 entre personas que practican ejercicio aeróbico, sin asociación a cambios en la dieta, peso, IMC o composición corporal<sup>12</sup>. El efecto del ejercicio aeróbico sobre los niveles de LDLc es inconsistente y requiere para ello de pérdida de peso, así por cada kilo de peso perdido se reduce 0,8 mg% el LDLc

observándose, además, que la concentración de las partículas pequeñas disminuye<sup>12</sup>.

Sobre los TGL probablemente el factor determinante sea el valor basal previo al ejercicio, y se detectó que en sujetos con niveles más elevados de TGL el descenso fue significativamente mayor<sup>12</sup>. Cuando se eliminan intervenciones alimentarias las reducciones observadas con entrenamiento sobre TGL, LDLc y CT son 3,7% (p=0,05), 5,0% (p=0,05) y 1,0% (p=NS) respectivamente<sup>13</sup>.

Los ejercicios de resistencia o combinación de ejercicios (aeróbico + fuerza) expresan fundamentalmente efecto sobre LDLc<sup>14</sup>.

En varios estudios se ha detectado que cuando el ejercicio aeróbico realizado es de moderada intensidad no hay influencias favorables sobre el perfil lipídico, en contraste con los ejercicios aeróbicos de alta intensidad que generan fuertes cambios en HDLc y en menor medida sobre TGL, CT y LDL<sup>14</sup>. El entrenamiento aeróbico de alta vs moderada intensidad generó los siguientes resultados a favor del primero: LDLc -12,6 vs -7,4%, HDLc 6,3 vs 8,0%. Los niveles de CT y TG sólo se modificaron con ejercicios de alta intensidad<sup>15</sup>. En un programa de entrenamiento de alta intensidad en mujeres sedentarias chilenas e hipercolesterolemia con glucemia de ayuno alterada y con normogluccemia también se observaron cambios significativos de CT (-28% y -26,9%), LDLc (-24% y -18%), HDLc (+13% y +10%) y TGL (-20% y -18%) luego de 12 semanas de ejercicio<sup>12</sup>.

Grandes estudios observacionales muestran que intensidades mayores a 6 METS ó 7 kcal/min producirían beneficios sobre los lípidos<sup>14</sup>, al igual que aquellos con intensidad >60% VO<sub>2</sub>max<sup>16,17</sup>.

Adaptaciones favorables en el perfil lipídico se observan luego de 12 semanas de duración de entrenamiento<sup>16</sup>, ya que es necesario que se genere un aumento en la sensibilidad beta adrenérgica en el tejido adiposo, lo que provoca mayor consumo de ácidos grasos como fuente energética, fenómeno adaptativo que es máximo a los cuatro meses de haber iniciado un programa de entrenamiento físico<sup>11</sup>. El volumen semanal necesario se estima en un rango de 90 a 200 min por semana<sup>14</sup>.

Específicamente en pacientes con DM2 se demostró que la combinación de ejercicio aeróbico más los de resistencia es la modalidad de entrenamiento más efectiva para mejorar el perfil lipídico en esta población, sin diferencias significativas cuando se compara cada modalidad individualmente<sup>18</sup>.

En cuanto a los ejercicios de resistencia en diabéticos se probó que el entrenamiento durante 12 semanas generó una reducción significativa de 0,39 mmol/l de colesterol t, VLDL 0,34 mmol/l y TGL 0,39 mmol/l desde la línea basal<sup>19</sup>.

Los posibles mecanismos que podrían explicar las modificaciones en los niveles de HDL y TG son: aumento de la actividad de lipoproteinlipasa (LPL) del plasma y del tejido adiposo, incremento de la actividad de LCAT y disminución de su catabolismo por reducción en la actividad de lipasa hepática, con aumento de HDLc-2 (verdadera molécula antiaterogénica)<sup>20</sup>. En cuanto a los niveles de LDLc los factores que contribuirían con la reducción de sus niveles son: aumento del catabolismo de sus precursoras VLDLc y LDLc por mayor actividad LPL, incrementada actividad de los receptores LDL y reducción en la síntesis de apoB<sup>20</sup>.

Aunque los resultados de los recientes metaanálisis y revisiones sistemáticas señalan que la AF, cuando se realiza a la frecuencia e intensidad suficiente, induce cambios favorables en el cLDL y cHDL, se requieren más investigaciones para comprender mejor los patrones de ejercicio (frecuencia, menor intensidad, tipo de ejercicio) que pueden asociarse con la mejora del perfil lipídico<sup>9</sup>.

## 2. Efectos sobre la salud mental

La actividad física regular puede mejorar el bienestar psicológico, la calidad de vida relacionada con la salud y la depresión en individuos con

DM2, en quienes la depresión es más frecuente que en la población general<sup>21</sup>. En el ensayo *Look AHEAD* los participantes en la rama de intervención presentaron una reducción en la incidencia de síntomas depresivos moderados y severos, y mantuvieron la calidad de vida relacionada con la salud a ocho años de seguimiento<sup>22</sup>.

Los mecanismos beneficiosos del ejercicio incluyen factores psicológicos, como el aumento de la autoeficacia, el sentido del dominio y los cambios en el autoconcepto, así como factores fisiológicos: aumento de la transmisión de norepinefrina a nivel central, cambios en el sistema adrenocortical hipotalámico, y en la síntesis y metabolismo de serotonina y endorfinas. El incremento en los niveles de serotonina, dopamina y norepinefrina se relacionan con la mejoría en el estado ánimo.

El ejercicio en pacientes adultos con DM provee tres beneficios principales: efectos antidepresivos, efectos ansiolíticos y mayor resiliencia al estrés<sup>23</sup>.

Los niños y adolescentes con DM1 tienen niveles más bajos de AF. Además están en alto riesgo de padecer enfermedades psicológicas que incluyen depresión, ansiedad, baja calidad de vida relacionada con la salud, menor autoeficacia, baja adherencia al tratamiento y peor control metabólico<sup>24</sup>. La AF es menos influyente en el bienestar psicológico de los niños con DM1 de lo que es para otros niños. El hecho de no encontrar asociación entre AF y bienestar psicológico puede reflejar que para este grupo la participación en la AF espontánea puede estar limitada por el riesgo de hipoglucemias y la necesidad de un manejo adecuado<sup>25</sup>.

## 3. Condición o aptitud física

La condición o aptitud física se define como el conjunto de atributos que le permiten a una persona realizar actividad física en forma eficiente<sup>26</sup>. La misma hace referencia a un completo rango de cualidades físicas como la capacidad aeróbica, la fuerza, la velocidad, la agilidad, la coordinación y la flexibilidad<sup>27</sup>. Al ser evaluadas estas cualidades reflejan el estado funcional de los diferentes órganos, sistemas y estructuras que están involucrados en la actividad física. Por esta razón, la aptitud física es considerada uno de los marcadores de salud más importantes<sup>28</sup>.

Por su parte, la condición física cardiorrespiratoria (CCR) es un componente de la condición física definida como la capacidad de los sistemas circulatorio, respiratorio y vascular de suministrar oxígeno a los músculos durante una actividad física sostenida.

La CCR puede medirse directamente con el análisis del aire expirado o estimada a través de diferentes pruebas de ejercicio máximas o submáximas. Si bien la medición directa (VO<sub>2</sub>max) es más precisa, requiere equipamiento de alto costo y se recomienda principalmente en trabajos de investigación. La CCR usualmente se expresa en equivalentes metabólicos (METs): 1 MET equivale a la tasa metabólica en reposo (aproximadamente 3,5 ml O<sub>2</sub>/kg/min) y se estima mediante pruebas de ejercicio con cinta o ciclo-ergómetro según distintos protocolos<sup>29</sup>.

El estudio CARDIA, que evaluó la condición cardiorrespiratoria cada siete años en adultos jóvenes sanos y la incidencia de DM2 con un seguimiento total de 20 años, mostró una asociación inversa entre ambas y una mayor incidencia de diabetes en los individuos que presentaron una declinación de su CCR en las sucesivas evaluaciones<sup>30</sup>.

Por su parte, el *Veterans Exercise Testing Study* (VETS), con un seguimiento a 8,1 años de 7.549 hombres, con una media de edad de 59 años, demostró que el riesgo de muerte en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida con alta CCR (vs pacientes con baja CCR) se redujo un 50% (HR 5,17 [3,62-7,39]) vs 2,60 (1,34-5,05) y se anuló en pacientes con DM2 sin ECV previa (HR: 0,95 [0,35-2,61])<sup>31</sup>.

Niveles moderados a altos de CCR se asocian a menor riesgo de mortalidad por todas las causas, independientemente del sexo, la edad, la composición corporal y otros factores de riesgo<sup>29</sup>. Su evaluación podría aportar datos relevantes en la práctica clínica.

#### 4. Ejercicio continuo de intensidad intermedia

Se denomina ejercicio continuo de intensidad intermedia (o MICT por sus siglas en inglés, *moderate intensity continuous training*) al entrenamiento aeróbico tradicional. El Colegio Americano de Medicina del Deporte define a la AF de intensidad moderada según aquella que alcanza una intensidad de entre el 46 al 63% de la VO<sub>2</sub>max o que se encuentra entre el 64-76% de la frecuencia cardíaca máxima (FCmax) calculada para el paciente<sup>32</sup>.

Todos los tipos de ejercicio producen un incremento en la utilización periférica de glucosa. Si el ejercicio es continuo, se emplean otras fuentes de energía a través del incremento en la oxidación de ácidos grasos a nivel muscular generados a partir del aumento en la lipólisis de triglicéridos<sup>33</sup>.

Mogensen et al. publicaron en 2010 un estudio

que evaluó el impacto de la AF diaria de intensidad moderada (65% de VO<sub>2</sub>max) durante 10 semanas en pacientes obesos con DM2 y observaron una mejoría significativa en la sensibilidad a la insulina, el consumo máximo de oxígeno, la capacidad aeróbica y el metabolismo respiratorio mitocondrial<sup>34</sup>. Resultados similares se detectaron en otro estudio que evaluó AF moderada (60-70% de FC máxima) durante cuatro meses en pacientes con DM2 mostrando aumento de la sensibilidad a insulina, menor producción endógena de glucosa y aumento en la capacidad de oxidación de lípidos<sup>35</sup>.

Por otra parte, la AF aeróbica aumentaría la densidad de receptores de LDL a nivel hepático y la tasa flujo reverso de colesterol al incrementar la expresión de SR-BI (*scavenger receptor class B, type I*) y LXR (*liver receptor X*)<sup>36</sup>. Además se observó en pacientes que realizaban AF al 50% de VO<sub>2</sub>max y luego test de tolerancia a grasas una mejoría del metabolismo lipídico a través del aumento del metabolismo de los VLDL por la lipoproteinlipasa, disminuyendo los niveles de TG y la lipemia postprandial<sup>37</sup>.

También se indicaron beneficios en la salud vascular: en modelos animales luego de 10 semanas de entrenamiento con ejercicio físico aeróbico (50-75% de VOmax), mejoró la función endotelial, la producción de óxido nítrico (NO) aumentando el óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y disminuyendo la respuesta vasoconstrictora del endotelio<sup>38</sup>. Por otra parte, en estudios con personas que realizaban actividad física aeróbica regular se observó una mejor *compliance* carotídea (menor rigidez arterial) en comparación con sus pares sedentarios<sup>39</sup>. También se detectaron parámetros de mejoría de marcadores inflamatorios: AF de intensidad moderada (60-70% de VO<sub>2</sub>max) al cabo de seis semanas produjo disminución de forma significativa de los niveles de proteína C reactiva<sup>40</sup>.

#### 5. Entrenamiento intervalado de alta intensidad

El entrenamiento intervalado de alta intensidad (*high intensity interval training*, HIIT) consiste en pequeños intervalos de actividad vigorosa separados por intervalos de descanso o pausa activa, es decir, actividad física de baja intensidad (menor al 40% del VO<sub>2</sub>max). La mayoría de los protocolos utiliza intervalos de actividad intensa de 1 a 4 min. El principio del HIIT consiste en realizar actividad física a una intensidad que el sujeto no podría

mantener por períodos prolongados (por ejemplo, 80-95% de la VO<sub>2</sub>max o >90% de la frecuencia cardíaca máxima) con un tiempo de recuperación suficiente para completar el nuevo período de entrenamiento. La duración total de una sesión de actividad tipo HIIT es de unos 20 minutos. Existe a su vez una subcategoría de HIIT que consiste en actividad física a la capacidad aeróbica máxima (>100% VO<sub>2</sub>max) con intervalos de 10 a 30 segundos, llamado habitualmente "sprint".

Diversos estudios sugieren que el HIIT induciría similares cambios músculo-esqueléticos que el entrenamiento aeróbico tradicional o el ejercicio continuo de intensidad intermedia (*moderate intensity continuous training*, MICT) con un tiempo de ejercicio semanal sustancialmente menor.

Little et al. demostraron, en pacientes con DM2, una reducción de la glucemia promedio de 24 h de un 13% ( $p < 0,05$ ) tras la última sesión de HIIT. Asimismo el área bajo la curva de glucosa -dentro de las 3 h postprandiales para el desayuno, almuerzo y cena- se redujo un 30% ( $p < 0,05$ ). Esto sugeriría que el HIIT mejora el control glucémico inmediatamente post-entrenamiento, y en especial las glucemias postprandiales. Respecto del efecto en el control glucémico a largo plazo, un estudio investigó 43 pacientes con DM2 durante 12 semanas, y la glucemia en ayunas mejoró en ambos grupos y los niveles de A1c descendieron significativamente sólo en el grupo HIIT. Otro estudio comparó, en pacientes con DM2, los efectos de ocho semanas de HIIT o MICT: la glucemia en ayunas ( $p=0,01$ ), la glucemia a las 2 h ( $p=0,04$ ) y la A1C ( $p=0,04$ ) mostraron descensos significativos en el grupo HIIT, aunque no así en el grupo MICT. El HOMA-IR y el HOMA- $\beta$  evidenciaron descensos significativos en ambos grupos ( $p=0,03$ ). A su vez, un metaanálisis que evaluó pacientes con distintos grados de disglucemia halló una reducción absoluta de la A1c del 0,47% posterior al ejercicio HIIT comparado con los controles.

Los beneficios cardiovasculares del HIIT a nivel molecular se estudiaron en el músculo cardíaco de ratones diabéticos. Tras 13 semanas de HIIT, la contractilidad y el manejo del calcio mejoraron gracias a un mejor funcionamiento de los sarcómeros. Estas adaptaciones ocurren independientemente del efecto sobre la glucemia, lo que demuestra el impacto directo del HIIT sobre el miocardio. En humanos con DM2, el HIIT demostró inducir una hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo incre-

mentando la fracción de eyección y el volumen de fin de diástole como respuesta fisiológica, comparado con los controles sin ejercicio.

Uno de los efectos más destacados del HIIT es su mejoría en la condición física cardiorrespiratoria. Diversos estudios sugirieron que el HIIT tendría un efecto superior al MICT, tanto en individuos sanos como en aquellos con enfermedades metabólicas.

Respecto de la seguridad cardiovascular del HIIT, un estudio realizado en 4.846 pacientes con enfermedad coronaria en rehabilitación con 175.820 h totales de entrenamiento mediante ambas modalidades (HIIT y MICT), demostró una muy baja frecuencia de eventos cardíacos en ambos grupos. En este sentido, un metaanálisis que evaluó 5.877 pacientes con insuficiencia cardíaca halló el mayor beneficio con el entrenamiento HIIT, observándose una correlación lineal entre la aptitud física y la intensidad de ejercicio.

## 6. Actividad física no programada

El gasto energético basal es la energía que una persona gasta en reposo completo, mientras que la termogénesis de la actividad no ejercicio (NEAT, por sus siglas en inglés) se refiere a todo gasto de energía que se produce por actividades diferentes al practicar ejercicio, por ejemplo: caminar hacia una reunión, limpiar la casa, cocinar, subir escaleras o estar de pie<sup>41</sup>. Una persona sentada que trabaja frente a una computadora gasta generalmente un 5% por encima del gasto basal de energía (10-20 kcal/h). Con pocos minutos de pie y caminando, el gasto energético se duplica<sup>42</sup>. En general, los individuos que son más activos en su tiempo de ocio también son más activos en el trabajo<sup>43</sup>. Por el contrario, las personas con obesidad tienden a sentarse 2,5 h más por día que las personas delgadas con profesiones, estados económicos y ambientes domésticos similares<sup>44</sup>.

En un estudio 16 voluntarios delgados y sanos fueron sobrealimentados 1.000 kcal/día por encima de sus necesidades de mantenimiento de peso durante dos meses. Aquellos voluntarios que aumentaron más su NEAT ganaron menor cantidad de grasa corporal<sup>45</sup>. Existen otros factores fisiológicos que influyen en la NEAT, incluyendo la edad, el clima, las enfermedades concomitantes, los medicamentos y el sueño<sup>46,47</sup>. La privación del sueño se asoció con la obesidad<sup>48</sup> dado que la acumulación diaria de NEAT no aumenta no obstante el individuo permanezca más horas despierto.

to, en su lugar se incrementa la ingesta<sup>49</sup>. Existe una sustancia neuroquímica que resulta clave involucrada en la vigilia, la orexina; adicionalmente es un mediador directo de NEAT<sup>50</sup> y se integra en los circuitos de alimentación.

Pequeñas y cortas ráfagas de NEAT rompen el sedentarismo y activan múltiples mecanismos moleculares. Por ejemplo, en el músculo, las ráfagas de NEAT mejoran el manejo de la insulina por factores vía mitocondriales, la lipólisis y la acción de los receptores de insulina<sup>51</sup>. Estar mucho tiempo sentado altera los patrones de activación de múltiples músculos que soportan peso y, por lo tanto, la permanencia sentado frente a un escritorio se asocia a mala curvatura de la columna vertebral y posterior dolor<sup>52</sup>.

El movimiento está neurológicamente vinculado a los centros cerebrales fuera de los centros de control motor. Tal vez esta asociación puede explicar la relación entre el sedentarismo, la baja autoestima, la depresión y el deterioro de la función intelectual. Además, la predisposición de una persona a sentarse está parcialmente marcada por factores genéticos, aunque la forma en que estos factores interfieren con las señales ambientales no está completamente aclarada<sup>53</sup>.

Mientras que comer en exceso aumenta la NEAT, el hambre la disminuye. Algunos estudios demostraron, por ejemplo, que los presos disminuían sus movimientos espontáneos cuando pasaban hambre<sup>54</sup>. Esta conexión entre NEAT y la ingesta de energía ocurre en el hipotálamo. Varios neuro-moduladores influyen en el núcleo paraventricular del hipotálamo para regular la NEAT, como la orexina A y neuromedina U<sup>55</sup>. La orexina A es especialmente interesante, ya que es una proteína de activación asociada con la vigilia, el período del día en que la gente se mueve. Además la orexina A está directamente integrada con los neuromoduladores del apetito, la eficiencia muscular y las adipocinas. El circuito completo para estas interacciones no ha sido completamente mapeado. Pero se ha demostrado que las personas con mayor capacidad de respuesta a señales de NEAT se mueven más, tienen mayor NEAT, mantienen menos grasa corporal y resisten la obesidad<sup>56</sup>.

#### *Enfermedad por sedentarismo (sick of sitting)*

El sedentarismo y la NEAT baja pueden ser factores importantes en la obesidad, pero es menos obvio por qué el sedentarismo está causalmente

asociado con la diabetes y otras 33 enfermedades y condiciones crónicas. Para ilustrar el impacto del reposo, en un experimento, los voluntarios sanos recibieron tres comidas y se les animó a permanecer sentados a partir de entonces. Los mismos participantes, en otra ocasión, recibieron comidas similares y fueron inducidos a caminar durante 15 min a 2,4 km/h. La monitorización continua de la glucosa mostró que las caminatas cortas redujeron a la mitad la excursión glucémica postprandial, independientemente de cuándo se consumió la comida<sup>57</sup>. En este caso, y en varios otros experimentos, los datos subrayan cómo el reposo prolongado aumenta la resistencia a la insulina y que romper el tiempo sentado puede mejorar el manejo de la glucosa<sup>58</sup>. Estos datos proporcionan una justificación fisiológica de por qué el sedentarismo se asocia con DM2 y diabetes gestacional.

### **7. Tecnología aplicada a la actividad física (aplicaciones y dispositivos portables)**

La inactividad física, el aumento de la esperanza de vida y el avance de la tecnología motivaron la investigación de nuevas herramientas y estrategias de intervención más económicas y con mayor alcance para la prescripción del ejercicio físico<sup>59</sup>. En este sentido el campo de la "telesalud" (*eHealth*) ha experimentado un crecimiento como paradigma que involucra conceptos relacionados con la salud y el uso de la tecnología como herramienta. En este contexto, y gracias a los avances en las comunicaciones, surgió un nuevo término: "salud móvil" (*mHealth*), un componente de la *eHealth* que se define como "la práctica médica y de salud pública que se nutre de los dispositivos móviles, tales como teléfonos, dispositivos de monitorización de pacientes, asistentes digitales personales (PDA) y otros dispositivos inalámbricos"<sup>60</sup>. Por su parte, una aplicación móvil o *app* es un *software* o programa informático que está diseñado para funcionar en teléfonos inteligentes (*smartphones*), *tablets* y otros dispositivos móviles<sup>61</sup>.

Los teléfonos móviles son atractivos para desarrollar intervenciones e incidir sobre diversas variables de salud por diversas razones: el marcado aumento del uso del teléfono móvil, la evolución constante de sus capacidades técnicas y el apego de las personas a ellos<sup>62</sup>.

Existe un gran número de aplicaciones móviles, sin embargo, la disponibilidad de publicaciones científicas que avalen su efectividad para la prescripción de programas de actividad física es



limitada<sup>63</sup>. Según un estudio de Middelweerd et al., en 2014 existían 34.490 aplicaciones en *iTunes* y 17.756 en *Google Play* orientadas a la salud y el *fitness*<sup>64</sup>. Esta “sobrecarga” de *apps* en el mundo de la salud plantea dos problemas: la dificultad para encontrar la *app* adecuada a cada necesidad o situación, y la fragmentación de la información dado que hay que usar varias aplicaciones para generar una mayor confianza y cantidad de datos<sup>65</sup>. En este sentido, el relevamiento *Patient apps for improving healthcare*<sup>66</sup>, analizó 43.689 *apps* y encontró que el 45,8% no estaba realmente relacionada con la salud y eran más bien “trucos” sin beneficios reales; mientras que del 54,2% restante, que era fiable, 37,3% estaba dirigida a pacientes y 16,9% a profesionales. Pero la mayoría de las *apps* era simplemente una fuente de información (no diferente a las encontradas en libros, revistas especializadas o internet), muy pocas contenían verdaderas guías, o daban la posibilidad de hacer registros o de comunicarse con los profesionales. Las aplicaciones móviles que se usen para prescribir ejercicio físico deberían ser reguladas y científicamente validadas.

El término *wearables* significa “tecnología vestible” y hace referencia a los objetos de uso diario (relojes, pulseras, bandas) a los que se les ha incorporado un microprocesador. Existen numerosos dispositivos para medir y cuantificar la actividad diaria y el ejercicio, y en algunos casos obtener información sobre el ritmo cardíaco, las calorías gastadas y hasta la evolución de los centímetros de cintura.

Los rastreadores de actividad física incrementaron la capacidad de cuantificar la actividad física y potencialmente aumentarla. Los precios cada vez más accesibles, la facilidad de uso y la estética de estos dispositivos han aumentado su popularidad. Uno de cada 10 adultos estadounidenses ahora posee de un *wearable* de actividad física<sup>67</sup>. Estos dispositivos son cada vez más utilizados por los empleadores, los aseguradores y los gobiernos para promover la actividad física<sup>68</sup>.

En una revisión sistemática, Bravata et al.<sup>69</sup> sugieren que los podómetros aumentan la actividad en un promedio de 26,9% sobre la línea de base y generan ligeras mejoras en el IMC y la presión arterial sistólica. Sin embargo, en una revisión de Cochrane de 2013 sobre las intervenciones del podómetro en el lugar de trabajo, Freak-Poli et al. concluyeron que existen datos insuficientes para determinar el efecto de las intervenciones basa-

das en el podómetro en el lugar de trabajo y su mejoría de la salud<sup>70</sup>. Además los datos de la investigación de mercado revelan que más del 50% de los consumidores ya no los usan<sup>10</sup> en un plazo de seis meses desde la compra.

Un estudio publicado en la revista *Lancet*<sup>71</sup> en 2016 donde se colocaron dispositivos *wearables* en cuatro grupos de pacientes, de los cuales dos de ellos tenían incentivo económico para usarlos, reveló que el 40% abandonó el dispositivo a los seis meses y el 90% al año, y el uso de estos dispositivos no generó ninguna mejoría en la salud de los participantes. El reto es: ¿cómo construir dispositivos para las personas que no realizan actividad física para ayudarlas a ser más activas? Estos datos sugieren que debemos hacer algo más que darles un rastreador de actividad porque pueden ser útiles pero no suficientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caspersen C, Powell K, Christenson GM. *Public Health Rep* 1985; 100(2): 126-131.
2. Ministerio de Salud de la República Argentina. Manual Director de Actividad Física y Salud de la República Argentina. Plan Nacional Argentina Saludable. Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles. 2013, 1° Ed: 12-14.
3. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Advances in Physiology Education* 2014; Vol 38, N 4, 308-314.
4. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, Jung ME, Gibala MJ. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases skeletal muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2011; 111: 1554-1560.
5. Meex RC, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Scharf G, Mensink M, Phielix E, van de Weijer T, Sels JP, Schrauwen P, Hesselink MK. Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity. *Diabetes* 2011; 59: 572-579.
6. Thompson D, Karpe F, Lafontan M, et al. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiological Reviews* 2012; Vol. 92 no. 1, 157-191.
7. Pi-Sunyer X. The Look AHEAD Trial: a review and discussion of its outcomes. *Current Nutrition Reports* 2014; 3(4):387-391. doi:10.1007/s13668-014-0099-x.
8. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, et al. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis* 2014 Jan-Feb; 56(4): 441-447.
9. Rubio-Pérez FJ, et al. Efecto de un programa de ejercicio físico individualizado sobre el perfil lipídico en pacientes sedentarios con factores de riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler* 2017; 29 (5), 201-208.
10. Boraita A. La práctica deportiva mejora el perfil lipídico plasmático, pero ¿a cualquier intensidad? *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(6): 495-8.

11. Álvarez C, Ramírez-Campillo R, Flores M, et al. Respuestas metabólicas inducidas por ejercicio físico de alta intensidad en mujeres sedentarias con glicemia basal alterada e hipercolesterolemia. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1293-1299.
12. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in Health and Disease* 2017; 16:132.
13. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2001; S502-515.
14. Konstantinos T, Demosthenes B, Stavros AK, et al. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 2009; 60(5): 614-632.
15. Racil G, Ben Ounis O, Hammouda O, et al. Effects of high vs moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females. *European Journal Applied Physiology* 2013; 113(10): 2531-2540.
16. Sullivan-Glenney S, Brockemer DP, Ng A, et al. Effect of exercise training on cardiac biomarkers in at-risk populations: a systematic review. *Journal of Physical Activity & Health* 2017.
17. Da Silva Nerya C, Arruda De Moraes SR, Albino-Novaesa K, et al. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Braz J Phys Ther* 2017; 461.
18. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, et al. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2014; 57:1789-1797.
19. Misra A, Alappan NK, Vikram NK, et al. Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1282-1287.
20. Aspiroz-Sancho MT, Nuviala-Mateo RJ. Lípidos y ejercicio físico. *Archivos de Medicina del Deporte* 2002; 317-329.
21. Daniele TM, Bruin VM, Oliveira DS, et al. Associations among physical activity, comorbidities, depressive symptoms and health-related quality of life in type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013;57(1):44-50.
22. Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL, Blackburn GL, Brancati FL, Bray GA, Coday M, Crow SJ, Curtis JM, Dutton G, Egan C, Evans M, Ewing L, Faulconbridge L, Foreyt J, Gaussoin SA, Gregg EW, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Knowler WC, Lang W, Lewis CE, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Rejeski WJ, Rosenthal RH, Ruelas V, Toledo K, Van Dorsten B, Vitolins M, Williamson D, Wing RR, Yanovski SZ, Zhang P; Look AHEAD Research Group. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* 2014 Jun;37(6):1544-53.
23. Abbas Y, Abbasi NM, Vahidi R, et al. Effect of exercise on psychological well-being in T2DM. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry* 2011; 7 (3): 132-142.
24. Edmunds S, Roche D, Stratton D, et al. Physical activity and psychological well-being in children with type 1 diabetes. *Psychology, Health & Medicine* 2007; 12 (3): 353-363.
25. Mutlu EK, Mutlu C, Taskiran H, et al. Association of physical activity level with depression, anxiety, and quality of life in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015 Nov 1; 28(11-12):1273-8.
26. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports* 1985; 100 (2):126-130.
27. Castillo-Garzón MJ, Ruiz JR, Ortega FB, Gutiérrez A. Anti-aging therapy through fitness enhancement. *Clin Interv Aging* 2006; 1(3):213-20.
28. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes* 2008; 32(1):1-11.
29. Lee D, Artero EG, Sui X, Blair SN. Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness. *J Psychopharmacol*. 2010 Nov; 24 (4 supplement): 27-35.
30. Carnethon MR, Sternfeld B, Schreiner PJ, Jacobs DR, Lewis CE, Liu K, Sidney S. Association of 20 year changes in cardiorespiratory fitness with incident type 2 diabetes: The CARDIA Fitness Study. *Diabetes Care* 2009 (publish ahead of print, published online March 26, 2009. En: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/early/2009/03/26/dc08-1971.full.pdf>
31. McAuley P, Myers J, Emerson B, Oliveira RB, Blue CL, Pittsley J, Froelicher VF. Cardiorespiratory fitness and mortality in diabetic men with and without cardiovascular disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 85, e30-e33.
32. Garber C, Blissmer B, Deschenes M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2011; 1334-1359.
33. Gabriel B, Zierath J. The limits of exercise physiology: from performance to health. *Cell Metabolism* 2017; 25(5):1000-1011.
34. Hey-Mogensen M, Hojlund K, Vind B, et al. Effect of physical training on mitochondrial respiration and reactive oxygen species release in skeletal muscle in patients with obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53:1976-1985.
35. Toledo F, Menshikova V, Ritov V, et al. Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56:2142-2147.
36. Pinto P, Moura Rocco D, Okuda L, et al. Aerobic exercise training enhances the in vivo cholesterol trafficking from macrophages to the liver independently of changes in the expression of genes involved in lipid flux in macrophages and aorta. *Lipids in Health and Disease* 2015; 14:109.
37. Ghafouri K, Cooney J, Bedford D, et al. Moderate exercise increases affinity of large very low-density lipoproteins for hydrolysis by lipoprotein lipase. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2205-2213.
38. Medeiros R, Gaique T, Bento-Bernardes T, et al. Aerobic training prevents oxidative profile and improves nitric oxide and vascular reactivity in rats with cardiometabolic alteration. *J Appl Physiol* 2016; 121: 289-298.
39. Seals DR, Edward F. Adolph distinguished lecture: the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *J Appl Physiol* 2014; 117: 425-439.
40. Fedewa M, Hathaway E, Higgins S, et al. Moderate, but not vigorous, intensity exercise training reduces C-reactive protein. *Acta Cardiol* 2017; 28:1-8.
41. Levine JA. Nonexercise activity thermogenesis (NEAT): environment and biology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 May; 286(5):E675-85.
42. Levine JA, Schleusner SJ, Jensen MD. Energy expenditure of nonexercise activity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1451-1454.
43. McCrady SK, Levine JA. Sedentariness at work: how much do we really sit? *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:2103-2105.
44. Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science* 2005; 307:584-586.

45. Levine JA, McCrady SK, Lanningham-Foster LM, Kane PH, Foster RC, Manohar CU. The role of free-living daily walking in human weight gain and obesity. *Diabetes* 2008; 57:548-554.
46. Harris AM, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, Levine JA. Non-exercise movement in elderly compared with young people. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292:E1207-E1212.
47. Levine J, Melanson EL, Westerterp KR, Hill JO. Measurement of the components of nonexercise activity thermogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E670-E675.
48. Evans BD, Rogers AE. 24-hour sleep/wake patterns in healthy elderly persons. *Appl Nurs Res* 1994; 7:75-83.
49. Calvin AD, Carter RE, Adachi T, et al. Effects of experimental sleep restriction on caloric intake and activity energy expenditure. *Chest*. 2013; 144:79-86.
50. Novak CM, Kotz CM, Levine JA. Central orexin sensitivity, physical activity, and obesity in diet-induced obese and diet-resistant rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E396-E403.
51. Solomon TP, Thyfault JP. Type 2 diabetes sits in a chair. *Diab Obes Metab* 2013; 15:987-992.
52. Jordan JL, Holden MA, Mason EE, Foster NE. Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 1, Art: CD005956.
53. Blum K, Oscar-Berman M, Bowirrat A, et al. Neuropsychiatric genetics of happiness, friendships, and politics: hypothesizing homophily ("birds of a feather flock together") as a function of reward gene polymorphisms. *J Genet Syndr Gene Ther* 2012; 3:1000112.
54. Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelson O, Taylor HL. The biology of human starvation. University of Minnesota Press, Minneapolis, 1950.
55. Teske JA, Levine AS, Kuskowski M, Levine JA, Kotz CM. Elevated hypothalamic orexin signaling, sensitivity to orexin A and spontaneous physical activity in obesity resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:R889-R899.
56. Teske JA, Levine AS, Kuskowski M, Levine JA, Kotz CM. Elevated hypothalamic orexin signaling, sensitivity to orexin A and spontaneous physical activity in obesity resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:R889-R899.
57. Dunstan DW, Kingwell BA, Larsen R, et al. Breaking up prolonged sitting reduces postprandial glucose and insulin responses. *Diabetes Care* 2012; 35:976-983.
58. Hamilton MT, Healy GN, Dunstan DW, Zderic TW, Owen N. Too little exercise and too much sitting: inactivity physiology and the need for new recommendations on sedentary behavior. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2008; 2:292-298.
59. Blackman KC, Zoellner J, Berrey LM, et al. Assessing the internal and external validity of mobile health physical activity promotion interventions: a systematic review using the RE-AIM framework. *J Med Internet Res* 2013;15 (10):e224.
60. Ryu S. Book review: mHealth: new horizons for health through mobile technologies: based on the findings of the second global Survey on eHealth. *Health Inform Res* 2012; 18(3):231
61. Aitken M, Gauntlett C. Patient apps for improved healthcare: from novelty to mainstream. Parsippany (NJ): IMS Institute for Healthcare Informatics 2013. Disponible en: [http://moodle.univ-lille2.fr/pluginfile.php/215345/mod\\_resource/content/0/IIHI\\_Patient\\_Apps\\_Report.pdf](http://moodle.univ-lille2.fr/pluginfile.php/215345/mod_resource/content/0/IIHI_Patient_Apps_Report.pdf).
62. Klasnja P, Pratt W. Healthcare in the pocket: mapping the space of mobile-phone health interventions. *J Biomed Inform* 2012; 45(1):184-198.
63. Buijink AWG, Visser VJ, et al. Medical apps for smartphones: lack of evidence undermines quality and safety. *Evid Based Med* 2013; 18(3):90-92.
64. Middelweerd A, Mollee JS, van del Wal CN, Brug J, Te Velde SJ. Apps to promote physical activity among adults: a review and content analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014; 11(1):97.
65. Velsen L, Beaujean DJ, Gemert-Pijnen JE. Why mobile health app overload drives us crazy, and how to restore the sanity. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013 Feb 11; 13: 23.
66. IMS (Institute For Health Informatics). Patient apps for improved healthcare. From novelty to mainstream. 2013. Oct.
67. Ledger D, McCaffrey D. Inside wearables: how the science of human behaviour change offers the secret to long-term engagement. Endeavour Partners, 2014. Disponible en: <http://endeavourpartners.net/assets/Endeavour-Partners-Wearables-White-Paper-0141.pdf>.
68. Zulman DM, Damschroder LJ, Smith RG, et al. Implementation and evaluation of an incentivized Internet-mediated walking program for obese adults. *Transl Behav Med* 2013; 3: 357-69.
69. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 2296-304.
70. Freak-Poli R, Cumpston M, Peeters A, Clemes SA. Workplace pedometer interventions for increasing physical activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD009209.
71. Eric AF, Benjamin AH, et al. Effectiveness of activity trackers with and without incentives to increase physical activity (TRIPPA): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 983-95.