



**Universidade Federal de São Carlos**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Redução do torque concêntrico e isométrico de joelho e tornozelo em indivíduos diabéticos não é dependente da presença de polineuropatia**

**Jean de Paula Ferreira**

**São Carlos**

**2016**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DASAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**Redução do torque concêntrico e isométrico de joelho e tornozelo em indivíduos diabéticos não é dependente da presença de polineuropatia**

**Jean de Paula Ferreira**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Fisioterapia.

**Orientadora: Profa. Dra. Tania de Fátima Salvini**

**Coorientadoras: Profa. Dra. Ângela Merice Oliveira Leal**

**Profa. Dra. Cristina Dallemole Sartor**

**Apoio Financeiro: CAPES**

**São Carlos**

**2016**

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da Biblioteca Comunitária UFSCar  
Processamento Técnico  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F383r      Ferreira, Jean de Paula  
              Redução do torque concêntrico e isométrico de  
              joelho e tornozelo em indivíduos diabéticos não é  
              dependente da presença de polineuropatia / Jean de  
              Paula Ferreira. -- São Carlos : UFSCar, 2016.  
              46 p.

              Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de  
              São Carlos, 2016.

              1. Força muscular. 2. Diabetes tipo 2. 3.  
              Neuropatia diabética. 4. Contração excêntrica. 5.  
              Contração concêntrica. I. Título.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

---

**Folha de Aprovação**

---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Jean de Paula Ferreira, realizada em 26/02/2016:

*Tania Salvini*

---

Profa. Dra. Tania de Fatima Salvini  
UFSCar

*Fábio Viadanna Serrão*

---

Prof. Dr. Fábio Viadanna Serrão  
UFSCar

*Lilium Fernandes de Oliveira*

---

Prof. Dr. Lilium Fernandes de Oliveira  
UFRJ

Dedico essa dissertação a minha família, em especial aos meus avós que me ensinaram a lutar pelos meus sonhos e me mostraram que com humildade e boa vontade, nós sempre chegaremos lá.

## Agradecimentos

Com certeza, essa é a parte da minha dissertação que dá sentido a conclusão dessa etapa da minha vida, pois sem a graças de Deus e o apoio de muitas pessoas, eu certamente não teria chegado até aqui.

A minha irmã **Daniela**, que esteve ao meu lado durante os mais fortes desafios que enfrentei. Dani, era pra eu cuidar de vocês, e quando dei por mim, era você que estava ali me amparando diante de minhas fraquezas e mostrando que eu precisava acreditar. Obrigado por tudo, te amo!

Aos meus pais, mas em especial a minha mãe **Elizangela** que se esforçou muito para que tivéssemos dignidade e melhores condições de vida. Mãe, eu sei que você se sacrificou muitas vezes para que tivéssemos acesso a coisas simples e básicas, sua luta me inspirou a valorizar a minha realidade e nunca decepcionar quem me desse uma oportunidade. Obrigado!

Agradeço a toda minha família (tios, primos) que nunca entenderam direito o que eu estou fazendo aqui, mas sempre me reencontraram com muitas saudades, recebendo a mim e meus amigos com muito respeito e consideração.

A minha orientadora **Profa. Tania**, que foi excelente em todos os momentos e me deu a oportunidade de realizar esse sonho. Tania, você é uma grande pessoa, foi um grande prazer aprender com você, guardarei todos os conselhos e exemplos.

A minha coorientadora **Profa. Angela**, que me ensinou quase tudo que sei de Diabetes e sempre esteve de portas abertas para discutir qualquer assunto, me ajudando a entender melhor essa doença. A coorientadora **Profa. Cristina**, que muito contribuiu para este trabalho e me treinou para avaliar a neuropatia diabética e sempre esteve de prontidão para me ajudar no que fosse necessário.

A **Profa. Tatiana Sato** que me ajudou a compreender ativamente toda estatística do meu projeto e contribuiu com muitas dicas sobre a apresentação dos resultados e os cuidados metodológicos necessários para melhorar a qualidade da evidência que eu pretendia produzir.

A **Profa. Isabel Sacco** pelas contribuições ao projeto e ao artigo científico.

Ao **Prof. Fernando (Zé)**, agradeço por todos os ensinamentos, pois você se dedicou muito para que eu aprendesse todos os passos do teste de Elisa, se preocupando sempre com minha formação e não só com a realização dos testes.

Agora, as minhas colegas de laboratório, **Mariana Avila e Cristiane Lanatovithz**, vocês não estão mais no laboratório, mas agradeço imensamente o carinho que tiveram comigo quando cheguei aqui e principalmente a tudo que me ensinaram sobre o uso do Biodex.

A **Profa. Paula Camargo**, que foi uma grande professora e amiga, ajudando na resolução de muitos problemas e sempre me sugeriu coisas muito importantes para minha formação.

As minhas amigas de laboratório **Ivana e Maíra** que sempre estão prontas pra discutir qualquer assunto e dividem comigo suas dúvidas e experiências. O laboratório é muito mais organizado e divertido quando estamos unidos, um abraço!

Aos meus colegas de laboratório **Paula, Ari, Flávio, Lucas, Cris Arrais, Milena e Marcelo** obrigado por toda amizade e companhia nessa jornada.

Ao médico da UBS **Paulo** e a endocrinologista **Maria Alba** que contribuíram para este projeto encaminhando seus pacientes e foram muito atenciosos quando fui visitá-los para falar da pesquisa.

Aos alunos de IC que coorientei **Jonathan e Alice**, vocês contribuíram para a realização deste estudo e para minha formação como docente, foi um grande prazer estar com vocês, pois quando eu os ensinava, eu estava aprendendo também.

Enfim, a todos os amigos que fiz na UFSCar e na cidade de São Carlos, não irei listar todos aqui, pois são muitos, mas lembrarei de todos vocês com muito carinho.

Agradeço também a banca por aceitar o convite. Obrigado **Profa. Liliam** que se prontificou a estar aqui compondo a minha banca e contribuindo. Obrigado também ao **Prof. Fábio Serrão**, que tem contribuiu com o meu trabalho, desde que foi banca de qualificação do meu projeto e novamente aceitou o nosso convite para estar aqui.

## Resumo

**Contextualização:** A Diabetes Mellitus (DM) se tornou uma doença epidêmica em todo mundo, e também está associada a altos índices de morbidade e mortalidade. Cerca de 90% dos casos são de DM do tipo 2, que desenvolve por meio de mecanismos inflamatórios que levam à resistência à insulina e consecutivamente à hiperglicemia sanguínea. Acredita-se que em estágios avançados a DM2 cause disfunções musculoesqueléticas, que podem estar relacionadas às alterações inflamatórias e metabólicas dessa doença ou à polineuropatia diabética (PND). Alguns estudos já identificaram alterações musculoesqueléticas em diabéticos. No entanto, ainda não está claro, se a polineuropatia acomete o sistema musculoesquelético, na mesma proporção que o sistema sensorial é acometido. Também não se observa na literatura, estudos que tenham analisado o torque de DM2, considerando outros fatores que podem influenciar a produção de torque e estudos que tenham analisado o torque nos três tipos de contrações (concêntrica, excêntrica e isométrica).

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi analisar o torque nas contrações concêntrica, excêntrica e isométrica em indivíduos com DM2, com e sem polineuropatia, comparados a um grupo controle sem DM.

**Métodos:** Foram analisados três grupos de homens adultos (total 92), similares na distribuição de sexo, idade e características antropométricas: Controles não diabéticos (n=33); DM2 (n=31); PND (n=28). A PND foi avaliada por meio de um modelo Fuzzy. O pico de torque nas contrações concêntrica, excêntrica e isométrica foi avaliado com um dinamômetro isocinético de cadeira durante a flexão e extensão do joelho e dorsiflexão e flexão plantar do tornozelo. As diferenças entre os grupos foram calculadas com ANOVA one way, para as variáveis paramétricas de joelho ( $\alpha$  of 5%) e Mann Whitney e Willcoxon para dados não paramétricos das variáveis do tornozelo ( $\alpha$  ajustado de 1.6%). O tamanho de efeito foi calculado usando Hedges' g.

**Resultados:** Independente da polineuropatia, ambos os grupos diabéticos apresentaram menor torque concêntrico e isométrico de joelho e tornozelo, comparados aos Controles, mas sem diferença entre si. Para o torque excêntrico não houve diferença entre os três grupos em todos os movimentos e articulações avaliadas.

**Conclusão:** A diminuição do torque concêntrico e isométrico em DM2 ocorre mesmo antes da instalação da PND, em tornozelo e joelho, enquanto o torque excêntrico permanece preservado nesses movimentos em diabéticos, independentemente da PND. Observa-se acometimento proximal e distal, com tamanhos de efeito maiores para os movimentos do joelho.

**Palavras-chave:** Força muscular; diabetes tipo 2; neuropatia diabética; contração excêntrica; contração concêntrica; contração isométrica.

## Abstract

**Contextualization:** The Diabetes Mellitus (DM) is an epidemic disease in the world and stay associated with right index of morbidity and mortality and about 90% of cases of DM are type 2 (DM2). DM2 develop by inflammatory mechanisms carrying the insulin resistance and consecutively blond hyperglycemia. Believes that in chronic stages the diabetes causes musculoskeletal dysfunctions can be related to inflammatory and metabolic alterations of the DM2 or with diabetic polyneuropathy. Some studies identified the musculoskeletal alteration in diabetic subjects. However not is clearly if the polyneuropathy cause muscle alteration proportionality sensitive alterations. Also weren't observed studies that analyzed the torque in subjects with DM2, considering others factors that could influence the muscle torque production and also not were observed studies analyzing the torque in diabetic subjects during different types of contractions (concentric, eccentric and isometric).

**Objectives:** The aim of the present study were analyze the torque at concentric eccentric and isometric muscle contractions in diabetic subject with and without polyneuropathy comparing with a control groups.

**Methods:** The peak torques of flexion and extension were acquired using an isokinetic dynamometer, in sitting position. During concentric and eccentric contractions, the joint speed was set at 60°/s. Five maximal voluntary contractions were acquired for concentric and eccentric and 2 for isometric, with a rest interval of 1.5 minutes. The sequence of the tests was randomized and verbal and visual feedback were standardized and delivered to all subjects by the same person. Three groups of adult males were selected for this study (1) Control group (healthy non-diabetic patients, n=33), (2) Diabetic group (patients with diabetes mellitus without polyneuropathy, n=31), (3) Neuropathic group (patients with diabetic polyneuropathy, n=28). The Neuropathic group was defined according to a fuzzy model of signs and symptoms. Differences between groups were calculated with one way ANOVA for parametric knee variables ( $\alpha$  of 5%) and Mann Whitney and Willcoxon for non-parametric ankle variables (adjusted  $\alpha$  of 1.6%). To describe effect sizes, Hedges' g was calculated.

**Results:** Irrespective of polyneuropathy, both diabetic groups presented lower peak torques of knee and ankle, both for isometric contraction and for concentric flexion and extension. Other factors beside the polyneuropathy and early in the diabetes onset, may be influencing in the muscle strength production. The eccentric contraction was not different between any groups.

**Key-words:** muscle strength; type 2 diabetes; diabetic neuropathies; eccentric contraction; concentric contraction; isometric contraction.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b>	Fluxograma dos participantes do estudo.....	40
------------------	---	----

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b>	Características clínicas demográficas dos sujeitos.....	41
<b>Tabela 2.</b>	Picos de torque do joelho e tornozelo (N-m/kgx100).....	42
<b>Tabela 3.</b>	Tamanho de efeito para os picos de torque entre os grupos.....	43

## **Lista de anexos**

<b>Anexo I</b>	Artigo submetido ao periódico Diabetes Care.....	47
<b>Anexo II</b>	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos.....	48
<b>Anexo III</b>	Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (Grupos diabéticos).....	49
<b>Anexo IV</b>	Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (Controle).....	50
<b>Anexo V</b>	Ficha de Avaliação da Neuropatia Diabética (MNSI).....	51

## Lista de abreviaturas e siglas

<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>PND</b>	Polineuropatia Diabética
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>IF-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>IRS-1</b>	Insulin receptor substrate 1, do inglês: Receptor de insulina substrato 1
<b>I<math>\kappa</math>B/NF-<math>\kappa</math>B</b>	Complexo proteína inibitória kappa $\beta$ e fator nuclear kappa $\beta$
<b>AKT</b>	Proteína quinase B
<b>MNSI</b>	Michigan Neuropathy Screening Instrument, do inglês: Instrumento Michigan de rastreio da neuropatia

## Sumário

RESUMO .....	8
ABSTRACT .....	9
LISTA DE FIGURAS .....	10
LISTA DE ANEXOS .....	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	13
CONTEXTUALIZAÇÃO .....	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20
MANUSCRITO 1 .....	24
RESUMO .....	25
INTRODUÇÃO.....	26
DESENHO DO ESTUDO E MÉTODOS .....	28
PARTICIPANTES .....	28
AValiação DA POLINEUROPATIA .....	29
DINAMOMETRIA ISOCINÉTICA .....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CONFIABILIDADE DAS MEDIDAS .....	31
ANÁLISE DOS DADOS .....	32
RESULTADOS.....	33
CONCLUSÃO .....	34
REFERENCIAS .....	39
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	2
ANEXO I.....	4
ANEXO II.....	32
ANEXO III.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ANEXO IV.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ANEXO V .....	35

## CONTEXTUALIZAÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica e que está associada a altos índices de morbidade e mortalidade <sup>1</sup>. Considera-se diabético, o indivíduo que apresentar glicemia sanguínea  $\geq$  126mg/dl (teste de glicemia em jejum),  $\geq$  200mg/dl (pós-prandial) e  $\geq$  6.1% (hemoglobina glicada HbA1c) <sup>2</sup>.

As duas principais formas dessa doença são a DM tipo 1 e tipo 2 <sup>3</sup>. A DM tipo 1 ocorre predominantemente em jovens, sendo caracterizada pela destruição auto imune das células  $\beta$  pancreáticas, que resulta na deficiência da produção de insulina <sup>4; 5</sup>. A DM tipo 2 (DM2) é comum em indivíduos adultos sedentários, com sobrepeso e que se alimentam de dieta hipercalórica <sup>6; 5</sup>. Sua principal característica é a resistência à insulina, contudo, em indivíduos crônicos, a DM2 está associada à destruição parcial das células  $\beta$  pancreáticas <sup>6</sup>.

A resistência à insulina decorre de um mecanismo inflamatório, relacionado à obesidade e que ainda não foi totalmente esclarecido. O aumento de tecido adiposo visceral estimula a produção de fatores inflamatórios séricos, fazendo com que esses fatores acometa principalmente o tecido muscular que inativa a via de sinalização da insulina em diversos níveis <sup>6</sup>. Quando a resistência à insulina se instala no músculo esquelético, esse tecido passa a captar e consumir menos glicose, levando a um acúmulo de glicose na corrente sanguínea, o que caracteriza a DM2 <sup>7</sup>. Nesse mecanismo de instalação da resistência à insulina, as citocinas pró-inflamatórias, especialmente o TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , ativam seu respectivo receptor transmembranico, que intracelularmente estimula a transcrição de proteínas inflamatórias <sup>8; 9</sup>. Essas proteínas inflamatórias se formam no sarcoplasma e passam a inibir a fosforilação do substrato 1 receptor de insulina (IRS-1), complexo proteína inibitória kappa  $\beta$  e fator nuclear kappa  $\beta$  (IkB/NF-KB), comprometendo assim, a sinalização insulínica na via da glicose 6 fosfato, impedindo que a proteína quinase B (AKT) ative o transportador de glicose tipo4 (GLUT4), que em condições normais, transporta a

glicose do meio interno para o interior das células<sup>8; 10</sup>. Contudo, os mecanismos da DM2 ainda continuam sendo muito estudados.

A DM alcançou índices epidêmicos em todo mundo, sendo que de 90% a 95% dos casos, são de DM2<sup>11</sup>. O Brasil é o 6º país com maior número de diabéticos por território e 4º com maior número de casos no mundo, onde a faixa etária mais acometida está entre 40 e 59 anos<sup>12</sup>).

Estudos de prevalência no Brasil mostraram que diabéticos tratados no Sistema Único de Saúde (SUS), recebem basicamente medicamentos e orientações quanto à dieta<sup>13; 14</sup>. Estes estudos mostraram que dos indivíduos que recebem esse tratamento, cerca de 50% apresentam um controle glicêmico inadequado, estando com valores acima de 200 mg/dl no teste de glicemia em jejum<sup>13; 14</sup>.

A alta prevalência de DM e o mau controle se tornou um grande ônus para o país, representando um problema de saúde pública, social e econômico<sup>15</sup>, pois além de tratar a DM, o SUS passa a ter que oferecer tratamento para as complicações secundárias associadas a essa doença, que podem incapacitar o indivíduo, ou até restringi-lo socialmente<sup>13</sup>.

Uma complicação muito frequente associada à DM é Polineuropatia Diabética (PND), a instalação da PND está diretamente relacionada à hiperglicemia sanguínea<sup>16</sup>. A PND acontece por meio de dois mecanismos principais, um deles é causado pelo acúmulo de produtos como sorbitol e frutose nos nervos, que levam a um processo degenerativo de origem glicotóxico<sup>16</sup> e o segundo, acontece devido a degeneração dos micro vasos sanguíneos, que reduzem sua perfusão, lesando os nervos por meio de um mecanismo de hipóxia<sup>17; 16</sup>.

A polineuropatia diabética, uma co-morbidade bastante prevalente em diabéticos<sup>5</sup> e é fortemente reconhecida por levar à perda de sensibilidade tátil, térmica e vibratória, seguindo um padrão de distal para proximal<sup>6</sup>. No entanto, ainda não há um consenso sobre como a PND acomete a função musculoesquelética e, principalmente, se o acometimento motor segue o mesmo padrão das perdas sensoriais. Sobretudo, acreditava-se que a PND fosse a única causa de disfunções motoras em diabéticos<sup>18</sup>:

<sup>19</sup>; <sup>20</sup>; <sup>21</sup>, pois, estudos eletroneuromiográficos apontaram que a PND diminui a velocidade de condução dos nervos, associando-se à algumas desabilidades motoras <sup>20</sup>; <sup>21</sup>. No entanto, alguns estudos identificaram a redução da velocidade habitual da marcha <sup>22</sup> e aumento do risco de quedas <sup>23</sup> em indivíduos com DM, mesmo antes da instalação da PND. Esses resultados despertaram alguns questionamentos relacionados às disfunções físicas associadas à DM, suspeitando-se de que elas não estivessem somente associada à PND.

Estudos longitudinais mostraram que em um período de 6 anos, mulheres idosas com DM2 reduziram a velocidade habitual da marcha de forma mais acentuada, comparadas à idosas não diabéticas <sup>24</sup> e que em um período de 3 anos, homens idosos com DM2 também apresentaram maior perda da força de preensão manual e reduziram 50% do torque concêntrico de extensão do joelho, comparado à idosos sem DM <sup>25</sup>. Estes estudos não avaliaram a PND e sua progressão ao longo desses períodos, o que dificulta a interpretação dos dados, no sentido de esclarecer se as alterações encontradas estariam mais associadas à PND ou a própria DM2.

Alguns estudos deram importantes contribuições para a literatura, investigando a função musculoesquelética de indivíduos com DM. Um dos primeiros estudos que investigou o torque em diabéticos com mais de 20 anos de doença <sup>26</sup>, mostrou que o torque concêntrico dos flexores e extensores do joelho (90°/s) e dos dorsiflexores e flexores plantares (60°/s), são menores em diabéticos, comparado ao controle não diabético e inversamente correlacionado à evolução da PND. No entanto, a PND foi avaliada por um método que incluía testes sensório motores e eletroneuromiografia. Atualmente, este protocolo não é considerado o mais adequado para avaliar a PND <sup>27</sup>. Além disso, indivíduos de ambos os sexos e DM tipos 1 e 2 foram incluídos no mesmo grupo do estudo de Andersen et al, (1996) <sup>26</sup>. Resultados recentes indicam que há diferenças nas alterações funcionais e musculares entre indivíduos com DM do tipo 1 e 2 <sup>28</sup>. O sexo também é um fator importante que deve ser considerado nos estudos, uma vez que há diferenças na força muscular entre homens e mulheres e as variações hormonais do sexo feminino podem influenciar a força muscular <sup>29</sup>.

Andersen et al., (2004) <sup>30</sup> mostraram em um estudo transversal, realizado com DM2, que quanto pior a neuropatia, menor o torque flexor e extensor concêntrico de joelho e tornozelo. No entanto, o grupo DM2, teve uma grande variabilidade no tempo de doença (5 a 26 anos), e um estudo recente mostrou que indivíduos com mais de 10 anos de DM2 apresentam menor força muscular, mesmo sem instalação da polineuropatia, comparado ao grupo DM2 com menor tempo de doença <sup>31</sup>. Andreassen, et al. (2014) <sup>28</sup> mostraram que o torque de flexão plantar é menor em indivíduos com DM2, comparado a indivíduos com DM1 e não diabéticos. Também não observaram diferenças entre o torque concêntrico de diabéticos com e sem PND. No mesmo estudo, somente indivíduos DM2 apresentaram redução no diâmetro das fibras musculares dos tipos I e II do músculo gastrocnêmio.

Considerando que fatores inflamatórios encontram-se elevados sericamente em indivíduos com DM2 <sup>34</sup>, os mesmos estão relacionados à própria instalação dessa doença <sup>35</sup>. Estudos mostram que independente da presença de PND, o aumento dos fatores inflamatórios pode estimular a perda de massa e força muscular <sup>32; 33</sup>, visto que isso pode acontecer, tanto pela ativação das vias de fragmentação do DNA muscular, como também, pela ativação das vias de degradação proteica <sup>34; 35</sup>. Além disso, o elevado nível de glicose na corrente sanguínea e o baixo nível nas células musculares causa um déficit energético no músculo, o estimulando a degradar proteínas, para que os aminoácidos sejam utilizados como substrato energético <sup>36; 37</sup>. Desse modo, observa-se que há muitas vias que levam a perda de massa e força muscular, associadas à DM2.

Como os membros inferiores são bastante acometidos pela PND <sup>27</sup> e sua boa função está diretamente ligada à qualidade de vida do indivíduo <sup>38</sup>, considera-se importante que a função deste membro seja investigada em indivíduos com DM2. Embora alguns estudos tenham avaliado o torque dos membros inferiores de indivíduos com DM2 com e sem PND <sup>34; 39; 28; 24; 40; 31; 26</sup>, até o momento não observamos estudos sobre as alterações do torque de indivíduos com DM2, utilizando um protocolo padrão ouro <sup>6</sup> para avaliar a PND, e que também considerassem o sexo dos indivíduos nos grupos examinados. Além disso,

também não identificamos estudos que tenham investigado o pico de torque nos três tipos contrações musculares (concêntrica, excêntrica e isométrica) nos membros inferiores de indivíduos com DM2, com e sem PND. Considerando que há diferenças na produção do torque entre os três tipos de contrações e que todas elas são utilizadas nas atividades de vida diária, seria muito interessante investigar as possíveis alterações no torque produzido pelos diferentes tipos de contrações musculares em portadores de DM2, com e sem PND.

O presente estudo teve como objetivo analisar o torque nos diferentes tipos de contrações musculares (isométrica, concêntrica e excêntrica), nos movimentos de flexão e extensão do joelho e dorsiflexão e flexão plantar do tornozelo entre DM2 com e sem PND e de um grupo controle sem DM2.

Os resultados desse projeto de mestrado deram origem ao manuscrito intitulado: **“A Redução do torque concêntrico e isométrico no joelho e tornozelo de indivíduos diabéticos ocorre antes da instalação da polineuropatia enquanto o torque excêntrico é mantido”**, submetido ao periódico Diabetes Care, Jornal Citation Reports (JCR) 2013, impacto: 8.47 (Anexo I).

## Referências Bibliográficas

1. Abdulameer SA, Sulaiman SA, Hassali MA, Subramaniam K, Sahib MN. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do?. *Dovepress*. 2012; 6: 435 - 448.
2. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes-2014*. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 14 – 80.
3. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. *WHO/NMH/MND*. 2013; 13.2: 1 - 63. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf).
4. Sato KL, Migliaccio V, Carmo JM, Fazan VPS,. Diabetes como Modelo de Neuropatia Autonômica. *Medicina*. 2006; 39: 28 - 38.
5. Kenneth S, Polonsky MD,. The Past 200 Years in Diabetes. *The new england journal of medicine*. 2012; 367: 1332 - 1340.
6. Ralph A, Defronzo, Devjit T,. Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: S157 - S163.
7. Defronzo RA, Lecture L. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1987; 37: 667 – 687.
8. Shoelson SE, Lee J, Yuan M,. Inflammation and the IKK beta/I kappa N/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003. 106: 171 - 176.
9. Moraes-Vieira PM, Yore MM, Dwyer PM, Syed I, Aryal P, Kahn BB. RBP4 Activates Antigen-Presenting Cells, Leading to Adipose Tissue Inflammation and Systemic Insulin Resistance. *Cell Metabolism*. 2014; 19 (3): 512 - 526.
10. Hotamisligil GS,. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2008; 27: S53 - 55.
11. Stumvoll M., Goldstein BJ., Haefliger TWV. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005. 365: 1333 - 1346.
12. International Diabetes Federation. Prevalence of Diabetes for country: 2013. *Brussels, Belgium*. 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.

13. Assunção MC, Santos IS, Valle NC. Blood glucose control in diabetes patients seen in primary health care centers. *Rev. Saúde Pública*. 2005; 39 (2): 183 - 190.
14. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale Guilherme G, Pereira MA, Gronner MF et al.,. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo. 2009; 53 (6): 726 - 232.
15. Vigitel, Ministério Da Saúde, Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. *Portal da Saúde*. 2012; [http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/vigitel\\_2012.pdf](http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/vigitel_2012.pdf).
16. Malik RA, Veves A, Tesfaye S. Ameliorating human diabetic neuropathy: lessons from implanting hematopoietic mononuclear cells. *Experimental Neurology*. 2006; 201: 7-14.
17. Gagliardi ART. Neuropatia diabética periférica. *Jornal Vascular Br*. 2003; 2: 67-74.
18. Cavanagh PR, Derr JA, Ulbrecht JS, Maser RE, Orchard TJ. Problems with Gait and Posture in Neuropathic Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabet Med*. 1992; 9: 469 - 474.
19. Katoulis EC, Ebdon-Parry M, Lanshammar H, Vileikyte L, Kulkarni J, Boulton AJ. Anormalidades Gait abnormalities in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1904 - 1907.
20. Richardson JK. Factors Associated With Falls in Older Patients With Diffuse Polyneuropathy. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50: 1767 - 1773.
21. Ducic I., Short K.W., Dellon, AL. Relationship Between Loss of Pedal Sensibility, Balance, and Falls in Patients With Peripheral Neuropathy. *Annals of Plastic Surgery*. 2004; 52: 535 - 540.
22. Petrofsky J, Lee S, Bweir S. Gait characteristics in people with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Appl Physiol*. 2005; 93: 640 - 647.
23. Allet L, Armand S, Bie RA, Pataky Z, Aminian K, Herrmann FR, et al., Gait alterations of diabetic patients while walking on different surfaces. *Gait Posture*. 2009; 29: 488 – 493.
24. Lee CG, Schwartz AV, Yaffe K, Hillier TA, LeBlanc ES, Cawthon PM et al., Changes in Physical Performance in Older Women According to Presence and Treatment of Diabetes Mellitus. *Journal compilation The American Geriatrics Society*. 2013; 61: 1872 – 1878.
25. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30 (6): 1507 - 1512.

26. Andersen H. Reliability of isokinetic measurements of ankle dorsal and plantar flexors in normal subjects and in patients with peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996; 77: 265 – 268.
27. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al., Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28: 956 – 962.
28. Andreassen CS, Jensen JM, Jakobsen J, Ulhøj BP, Andersen H. Striated muscle fiber size, composition, and capillary density in diabetes in relation to neuropathy and muscle strength. *Journal Of Diabetes.* 2014; 6 (5): 462 – 471.
29. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC et al., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Oxford Journal.* 2010; 39: 412 – 423.
30. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle Strength in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2004; 53 (6): 1543 – 1548.
31. Hatef B, Bahrpeyma F, Mohajeri Tehrani MR. The comparison of muscle strength and short-term endurance in the different periods of type 2 diabetes. 2014; *Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders.* 13(1): 22 – 25.
32. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18: 388 – 395.
33. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 693 – 700.
34. Bouchard DR, Janssen I. Dynapenic-obesity and physical function in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65: 71 – 77.
35. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al., Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20 (8): 608-617.
36. Millward DJ, Garlick PJ, Nnanyelugo DO, Waterlow JC. The Relative Importance of Muscle Protein Synthesis and Breakdown in the Regulation of Muscle Mass. *Biochem. J.* 1976; 156: 185 - 188.
37. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC et al., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Oxford Journal.* 2010; 39: 412 - 423.

38. Haladaj R, Pingot J, Pingot M. Quality of life assessment in patients with spinal radicular syndromes. *Pol Med J.* 2015; 223: 20 - 25.
39. Hilton TN, Tuttle LJ, Bohnert KL, Mueller MJ, Sinacore DR. Excessive adipose tissue infiltration in skeletal muscle in individuals with obesity, diabetes and peripheral neuropathy: association with performance and function. *Phys Ther.* 2008; 88 (11): 1336 - 1344.
40. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30 (6): 1507 - 1512.

**Manuscrito 1 – Artigo Submetido ao *Journal of Diabetes Care* em Fevereiro de 2016 (Anexo I).**

**Redução do torque concêntrico e isométrico de joelho e tornozelo em indivíduos diabéticos não é dependente da presença de polineuropatia**

Jean Paula Ferreira<sup>1</sup>, Cristina Dallemole Sartor<sup>2</sup>, Ângela Merice Oliveira Leal<sup>3</sup>, Isabel C. N. Sacco<sup>2</sup>, Tatiana Oliveira Sato<sup>1</sup>, Ivana Leão Ribeiro<sup>1</sup>, Alice Silva Soares<sup>1</sup>, Jonathan Emanuel Cunha<sup>1</sup>, Tania Fátima Salvini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Plasticidade muscular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, SP, Brasil;

<sup>2</sup>Departamento de Fonoaudiologia Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil;

<sup>3</sup>Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, SP, Brasil.

**Endereço para correspondência:**

Tania F. Salvini, PT, MS, PhD

<sup>1</sup>Laboratório de Plasticidade muscular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, SP, Brasil,

CEP: 13565-905; Telefone: +55 16 33518345

E-mail: [tania@ufscar.br](mailto:tania@ufscar.br)

## Resumo

**Objetivo:** Investigar o torque flexor e extensor do joelho e tornozelo durante as contrações concêntricas, excêntricas e isométricas, em homens com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), com e sem a Polineuropatia Diabética (PND). A hipótese do estudo era que os indivíduos DM2 apresentariam um menor pico de torque em todos os tipos de contrações, sendo pior nos acometidos pela PND.

**Desenho do estudo e métodos:** Foram analisados três grupos de homens adultos (total 92) similares em relação à idade e características antropométricas: Controles não diabéticos (n=33); DM2 (n=31); PND (n=28). A PND foi avaliada por um modelo baseado em lógica fuzzy. O pico de torque nas contrações concêntrica, excêntrica e isométrica foi avaliado por dinamometria isocinética durante a flexão e extensão do joelho e dorsiflexão e flexão plantar do tornozelo.

**Resultados:** Sujeitos DM2 e PND apresentaram menor torque concêntrico e isométrico de joelho e tornozelo, comparados aos Controles, porém eles não diferiram entre si. Já o torque excêntrico foi semelhante entre os 3 grupos em todos os movimentos e articulações avaliados.

**Conclusões:** A diminuição do torque concêntrico e isométrico em DM2 ocorre mesmo antes da instalação da PND, em tornozelo e joelho, enquanto o torque excêntrico permanece preservado nesses movimentos em diabéticos, independente da PND. Observa-se acometimento proximal e distal, com tamanhos de efeito maiores para os movimentos do joelho.

**Palavras-chave:** Força muscular, diabetes tipo 2, neuropatia diabetica, contração excêntrica, contração concentrica, contração isométrica.

## INTRODUÇÃO

As alterações musculoesqueléticas ainda foram pouco estudadas em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 DM2, embora essa doença esteja relacionada às alterações metabólicas e inflamatórias que levam a redução da massa e da força muscular <sup>1; 2</sup>. Considerando que a DM2 atingiu índices epidêmicos mundiais <sup>3</sup> e a função muscular do membro inferior é essencial para a independência do indivíduo <sup>4</sup>, é importante que as alterações na força muscular dos membros inferiores, sejam investigadas com mais detalhes nessa população.

A polineuropatia diabética é uma comorbidade bastante prevalente <sup>5</sup> que tem sido associada à perda de sensibilidade tátil, térmica e vibratória <sup>6</sup>, além de redução da velocidade de condução do nervo motor em fases mais crônicas e, conseqüentemente, alterações do movimento de membros inferiores e na estabilidade dinâmica da locomoção <sup>7</sup>. Sabe-se que na DM2, mesmo sem PND, há perda de massa e força muscular <sup>8; 9</sup>, que podem estar associadas à inflamação subclínica <sup>1; 2; 10</sup>, como também à degeneração de proteínas sarcoplasmáticas, associada à resistência à insulina <sup>11</sup>. No entanto, ainda há carência de informações sobre a influencia da DM2 associada à PND na força muscular.

Estudos prévios indicavam a PND como a principal causa de disfunções motoras em indivíduos diabéticos <sup>12; 14</sup>, onde somente os portadores de PND desenvolveriam alterações de movimento e estabilidade estática e dinâmica <sup>13; 15</sup>. No entanto, estudos que analisaram a locomoção de indivíduos com DM2, mostraram que mesmo antes da instalação da PND, eles já apresentavam redução na velocidade de condução da fibra muscular <sup>7</sup>, alteração do momento de força dos extensores de quadril <sup>16</sup>, joelho <sup>16</sup> e tornozelo <sup>7</sup>, redução da velocidade da marcha <sup>17</sup> e aumento do risco de quedas (particularmente em idosos). <sup>18</sup> Essas evidências sugerem que indivíduos com DM2 apresentam disfunções motoras mesmo antes do comprometimento das fibras nervosas pela PND.

Estudos longitudinais em idosos com DM2 também observaram alterações funcionais, tais como a

redução na velocidade da marcha de mulheres ao longo de seis anos de curso da doença <sup>19</sup>; e redução da força de preensão manual e de 50% do torque extensor concêntrico do joelho em homens ao longo de três anos do curso da doença <sup>20</sup>. No entanto, como a PND não foi avaliada em ambos os estudos, os déficits funcionais observados podem também estar associados a ela e não somente à DM2.

Andersen, et al <sup>21</sup> mostraram em estudo de correlação que quanto pior a PND, menor o torque flexor e extensor concêntrico de joelho e tornozelo em indivíduos com DM2. Contudo, para se concluir que há diferença entre o torque de diabéticos com e sem PND, seria interessante um estudo comparando o torque de indivíduos DM2 com e sem PND, pareando-os pelo tempo de doença. Outro estudo recente, mostrou que indivíduos com mais de 10 anos de DM2 apresentam menor força muscular, mesmo sem instalação da PND <sup>22</sup>. Andreassen, et al <sup>9</sup> mostraram que o torque concêntrico de flexão plantar é menor em indivíduos com DM2 comparado a indivíduos com DM1 e não diabéticos, mas não se observou diferenças de torque entre diabéticos com e sem PND. Além disso, somente os indivíduos com DM2 apresentaram redução no diâmetro das fibras musculares dos tipos I e II do músculo gastrocnêmio, associada à redução do torque.

Um dos primeiros estudos que analisou o torque de diabéticos com mais de 20 anos de doença, <sup>23</sup> observou uma redução do torque concêntrico dos flexores e extensores do joelho a 90°/s e dos dorsiflexores e flexores plantares a 60°/s, o mesmo viu que o torque muscular se correlacionou inversamente com a PND <sup>23</sup>. No entanto, indivíduos de ambos os sexos e tipos de DM (1 e 2) foram incluídos no mesmo grupo <sup>23</sup>. Outros estudos mostraram que os mecanismos da DM tipo 1 e 2 podem afetar o sistema musculoesquelético de diferentes formas <sup>2</sup> e também sabe-se que há diferenças no torque concêntrico entre indivíduos com DM dos tipos 1 e 2 <sup>9</sup>. As alterações hormonais relacionadas ao sexo também podem alterar a força muscular <sup>11</sup>. Assim, seria importante que estudos analisando a força ou torque de indivíduos com DM considerem o sexo dos indivíduos, idade e nível dos hormônios sexuais <sup>11</sup>, assim como o tempo de doença e o tipo de DM entre e indivíduos diabéticos com e sem PND. Embora alguns estudos tenham

analisado o torque dos membros inferiores de indivíduos com DM2 com e sem PND<sup>2; 8; 9; 19; 21; 22; 23</sup>, até o momento não se observa estudos que tenham analisado o torque do joelho e tornozelo em indivíduos com DM2, considerando todas essas características discutidas anteriormente. Considerando também que o mecanismo de produção de torque é diferente entre os tipos de contrações (concêntrica, excêntrica e isométrica) e todas elas são importantes para o bom desempenho da marcha e realização de atividades de vida diária. Seria muito interessante investigar as alterações do torque nos três tipos de contrações, em sujeitos com DM2 e PND.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar o torque flexor e extensor de joelho e tornozelo durante as contrações concêntricas, excêntricas e isométricas em homens com DM2 com e sem PND. A hipótese do estudo é que indivíduos DM2 apresentariam um menor pico de torque em todos os tipos de contrações, sendo pior nos acometidos pela PND.

## **DESENHO DO ESTUDO E MÉTODOS**

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade, (parecer 797125), Anexo II. Os voluntários assinaram o termo de consentimento por escrito para participar do estudo (Anexo III e IV).

### **Participantes**

Este estudo foi divulgado na mídia local e no Ambulatório de Endocrinologia da Unidade Saúde Escola da Universidade e no Centro de Especialidades Médicas local.

O cálculo amostral foi realizado no software G\*Power<sup>24</sup>, utilizando dados de média e desvio padrão do pico de torque isométrico dos flexores plantares de indivíduos de um estudo piloto dos grupos avaliados (DM2, PND e Controle). O teste estabelecido para o cálculo foi ANOVA *one way*, com  $\alpha$  de

0,05, poder de 0,80 e número de grupos igual a 3. O cálculo resultou em 99 sujeitos, sendo 33 por grupo.

O diagnóstico de DM2 foi confirmado por um endocrinologista, seguindo os critérios da Associação Americana de Diabetes Mellitus (2014) <sup>25</sup>. A ausência de diabetes nos indivíduos do grupo controle também foi verificada seguindo os mesmos critérios <sup>25</sup>.

Foram incluídos somente indivíduos do sexo masculino, com idade entre 18 e 65 anos. Foram excluídos indivíduos que apresentassem doenças cardiovasculares com repercussões sistêmicas (angina instável, hipertensão arterial sistêmica não controlada); pré-diabetes; insuficiência renal; histórico de osteomioarticulares; doenças hepáticas; hipogonadismo (nível de testosterona total <200 ng/dL); indivíduos que fizeram uso de anabolizantes ou reposição hormonal; índice de massa corporal (IMC) <20 kg/m<sup>2</sup> ou >40 kg/m<sup>2</sup>. Um total de 287 voluntários foram entrevistados e convidados a participar da avaliação de elegibilidade, sendo que 101 deles foram incluídos no estudo (Figura 1).

### **Avaliação da polineuropatia**

Foi utilizado um método de triagem, que permite a identificação dos sintomas mais precoces da PND, bem como as suas alterações sensoriais mais específicas. Esse protocolo foi composto por três fases de avaliação: na 1<sup>a</sup> fase, aplicou-se o Questionário Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) para identificar os sintomas da PND (Anexo V) <sup>26</sup>; na segunda, avaliou-se a sensibilidade tátil com um monofilamento de 10g em 4 áreas plantares (face plantar do hálux e sobre o 1<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup> e 5<sup>o</sup> metatarsos) e também foi testada a sensibilidade vibratória utilizando um diapasão de 128Hz, aplicado na região medial da articulação interfalangeana do hálux <sup>26</sup>; na terceira fase desse protocolo, classificou-se a gravidade do acometimento, utilizando um sistema de lógica fuzzy “Sistema Fuzzy” <sup>27</sup>. A partir dos dados obtidos na primeira e segunda fase da avaliação, esse sistema calcula um escore da gravidade da PND que vai de 0 a 10, nessa calculo são atribuídos diferentes pesos aos itens associados à PND (sintomas, sensibilidade tátil e

sensibilidade vibratória) <sup>27</sup>.

### **Medidas clínicas e hormonais**

O teste de hemoglobina glicada (HbA1c) foi usado para determinar o controle glicêmico <sup>25</sup>, sendo feito com amostras de sangue total, em anticoagulante EDTA (ácido etilenodiaminotetracético). A leitura da HbA1c foi realizada por HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência), utilizando o equipamento Variant II, HbA1c Program (Bio Rad) e kit específico. O nível de testosterona total foi mensurado no soro sanguíneo utilizando quimiluminescência <sup>28</sup>.

### **Avaliação do torque articular**

O posicionamento dos sujeitos para avaliação do torque do joelho e tornozelo foi realizado conforme as especificações técnicas do fabricante do aparelho Dinamômetro Isocinético (Biodex, modelo System III) <sup>29</sup>. Para a análise do torque de joelho, o sujeito permaneceu sentado na cadeira com quadril flexionado a 85 graus, o eixo do dinamômetro foi alinhado ao epicôndilo lateral e o braço de alavanca fixado no terço distal da perna. Antes da avaliação do torque de joelho, o torque produzido pelo peso do membro foi subtraído pela pesagem do membro na posição de 30 graus de extensão do joelho, partindo da posição 0, que corresponde a posição de 90 graus de flexão do joelho. Para análise do toque do tornozelo, o sujeito permaneceu sentado na cadeira com o quadril flexionado a 70 graus, joelho apoiado e fixo na posição de 30 graus de flexão e o eixo do equipamento foi alinhado ao maléolo <sup>29</sup>. Antes da avaliação do torque do tornozelo, o torque produzido pelo peso do membro também foi subtraído pela pesagem do membro com o tornozelo na posição de 90 graus de dorsiflexão. O torque concêntrico e excêntrico e isométrico foi avaliado nos movimentos de flexão e extensão do joelho e dorsiflexão e flexão plantar do tornozelo no membro dominante dos indivíduos, que foi determinado de forma autorreferida, onde foi

perguntado ao sujeito com qual perna ele chuta uma bola com a maior força. Os testes isocinéticos concêntrico e excêntrico foram feitos a 60°/s em ambas as articulações, para todos os movimentos testados, essa velocidade de movimento representa o movimento articular do membro inferior durante a marcha <sup>31</sup>. Foram feitas 5 contrações voluntárias máximas para os testes isocinéticos concêntrico e excêntrico, em ambas as articulações (joelho e tornozelo), com uma amplitude total de movimento de 70° para o joelho, partindo da posição 0 e uma amplitude total de 45° para o tornozelo, sendo 10° de dorsiflexão e 35 de flexão plantar. Foram feitas 2 repetições para o teste isométrico realizadas na posição de 30 graus de extensão do joelho tanto para flexão como extensão e 90° de dorsiflexão do tornozelo, tanto para dorsiflexão como flexão plantar. Foi dado um intervalo de repouso de 1,5 min entre cada teste. Antes dos testes máximos foram realizadas familiarizações com contrações submáximas, sendo 3 repetições para cada contração isocinética (concêntrica e excêntrica) e 1 repetição para a contração isométrica <sup>29</sup>. Em seguida, após 3 min de repouso, foram realizados os testes de contrações voluntárias máximas. A ordem de realização dos testes em relação à articulação e o tipo de contração foram aleatorizados por meio do site de randomização [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Durante as contrações máximas foram emitidos encorajamentos verbal e visual aos sujeitos, sempre realizados pelo mesmo avaliador <sup>31</sup>. Os arquivos digitais obtidos na avaliação de dinamometria isocinética foram processados no programa Matlab (versão R2008a) de maneira a identificar o pico de torque máximo atingido em cada tipo de contração. Os valores de pico de torque muscular foram normalizados pelo peso corporal do indivíduo (N-m/kg x 100).

### **Confiabilidade das medidas**

Utilizando o programa SPSS (versão 17.0) foi testada a confiabilidade inter e intra-avaliador para os testes clínicos da PND, aplicando o coeficiente de correlação intra-classe (ICC) (2,1) para o score MNSI e coeficiente Kappa para as categorizações feitas no software Fuzzy. A confiabilidade dos testes da PND foi

feita em 8 sujeitos, previamente às coletas dos dados. A confiabilidade foi considerada excelente para a avaliação da PND, tanto para o escore total do MNSI (inter-avaliador: ICC=0,93;  $P<0,01$ ) e (intra-avaliador: ICC=1,00;  $P<0,01$ ), como para a categorização da PND, usando o software Fuzzy (inter e intra-avaliador: Kappa=1,00, 100%;  $P<0,01$ ). Também foi testado o ICC intra-avaliador e erro padrão da medida (EPM) para a dinamometria isocinética em 5 sujeitos, que foram avaliados após um período mínimos de 72 duas horas antes do primeiro teste, para isso, foram utilizados dados de pico de torque, nos movimentos de flexão e extensão de joelho e dorsiflexão e flexão plantar do tornozelo nas contrações concêntrica, excêntrica e isométrica. Para a articulação do joelho, a confiabilidade foi considerada excelente para flexão concêntrica (ICC= 0,99; EPM= 2,07), extensão concêntrica (ICC= 0,99; EPM= 2,31), flexão excêntrica (ICC= 0,99; EPM= 2,87), extensão excêntrica (ICC= 0,99; EPM= 4,21), flexão isométrica (ICC= 0,98; EPM= 2,45) e extensão isométrica (ICC= 0,96; EPM= 1,72). Para a articulação do tornozelo, a confiabilidade foi considerada excelente para a flexão plantar concêntrica (ICC= 0,98; EPM= 1,89), dorsiflexão concêntrica (ICC= 0,96; EPM= 1,29), flexão plantar excêntrica (ICC= 0,87; EPM= 1,42), dorsiflexão excêntrica (ICC= 0,82; EPM= 1,32), flexão plantar isométrica (ICC= 0,99; EPM= 16,68) e dorsiflexão isométrica (ICC= 0,99; EPM= 12,87).

### **Análise dos dados**

Os dados foram analisados pelo programa estatístico SPSS (versão 17.0). Primeiramente, foram aplicados os testes de Levene e Kolmogorov-Smirnov para testar a homogeneidade da variância e a normalidade na distribuição. As características demográficas e os picos de torque do joelho normalizados, nos três tipos de contrações, atenderam aos pressupostos para testes paramétricos, sendo utilizado o teste *ANOVA one-way* com post hoc de Tukey para comparações entre os grupos. O nível de significância adotado foi de 5%. Os dados normalizados do pico de torque do tornozelo não apresentaram distribuição

normal e foram analisados por testes não paramétricos (teste de Kruskal – Wallis, para testar o pico de torque entre os grupos e o teste de Mann Whitney para identificar as diferenças entre os grupos, caso o teste de Kruskal – Wallis indicasse diferenças significantes). Para as comparações não paramétricas entre os grupos utilizando o Mann Whitney, o nível de significância foi ajustado de acordo com o número de comparações (Controle x DM2; Controle x PND, PND x DM2), sendo significativo  $\alpha$  ajustado =  $0,05/3=0,016$ :  $p<0,016$ . O tamanho do efeito da variável torque foi calculado entre os grupos usando o site gratuito <[http://www.psychometrica.de/effect\\_size.html#dep](http://www.psychometrica.de/effect_size.html#dep)>, onde foi aplicada a fórmula de (Cohen's d, Hedges' g), para grupos com diferentes números de sujeitos.

## RESULTADOS

Os grupos foram similares em relação à idade, IMC (Controle x DM2: idade  $P=0,26$ , IMC  $P=0,49$ ; Controle x PND: idade  $P=0,72$ , IMC  $P=0,54$ ; DM2 x PND: idade  $P=0,78$ , IMC  $P=0,99$ ) e características demográficas (Tabela 1). Não houve diferença no período de doença entre os grupos DM2 e PND ( $P=0,07$ ), Tabela 1.

Os níveis de HbA1C foram maiores nos grupos DM2 e PND comparados ao controle ( $P<0,01$ ), mas sem diferença entre DM2 e PND ( $P=0,75$ ). Em relação ao nível de testosterona total, não houve diferença entre os grupos (Controle x DM2  $P=0,34$ ; Controle x PND  $P=0,27$ ; DM2 x PND  $P=0,98$ ), Tabela 1.

Conforme a classificação do modelo Fuzzy, o grau de polineuropatia do grupo PND foi superior aos grupos DM2 ( $P<0,01$ ) e Controle ( $P<0,01$ ). O grau de polineuropatia do grupo PND foi considerado moderado ( $5,02\pm 2,7$ ) e ausente no grupo DM2 ( $0,73\pm 0,2$ ) e Controle ( $0,67\pm 0,0$ ). Na avaliação dos sintomas da polineuropatia (MNSI), o grupo PND apresentou maior quantidade de sintomas em relação ao Controle ( $P<0,01$ ) e ao grupo DM2 ( $P<0,01$ ). O grupo DM2 também apresentou maior quantidade de sintomas da PND em relação ao Controle ( $P<0,01$ ), Tabela 1.

Em relação ao torque concêntrico de flexão e extensão do joelho, ele foi menor nos grupos DM2 (flexão:  $P < 0,01$ ; extensão:  $P < 0,01$ ) e PND (flexão:  $P < 0,01$ ; extensão:  $P < 0,01$ ), comparado ao Controle, mas sem diferença entre DM2 e PND (flexão:  $P = 0,72$ ; extensão:  $P = 0,90$ ), (Tabela 2). Em relação ao torque excêntrico avaliado nos movimentos do joelho, não houve diferença entre os grupos tanto na flexão, como na extensão (Tabela 2). Na avaliação do torque isométrico, o grupo DM2 apresentou menor torque de extensão de joelho ( $P = 0,01$ ), mas sem diferença para a flexão ( $P = 0,15$ ), em relação ao Controle. O grupo PND apresentou menor torque isométrico de joelho, comparado ao Controle (flexão:  $P < 0,01$ , extensão:  $P < 0,01$ ). No entanto, não houve diferença entre os grupos DM2 e PND (flexão:  $P = 0,67$ ; extensão:  $P = 0,67$ ), (Tabela 2).

Em relação ao torque concêntrico de dorsiflexão e flexão plantar do tornozelo, o grupo PND apresentou menor torque, comparado com o Controle (dorsiflexão:  $P < 0,01$ ; flexão plantar:  $P < 0,01$ ), como também, em relação ao DM2 para dorsiflexão ( $P < 0,01$ ), mas sem diferença para flexão plantar ( $P = 0,07$ ). Não houve diferença entre o Controle e o grupo DM2 (dorsiflexão:  $P = 0,28$ ; flexão plantar:  $P = 0,96$ ), (Tabela 2). Em relação ao torque excêntrico, não houve diferença entre os grupos nos movimentos de dorsiflexão e flexão plantar (Tabela 2). Na avaliação do torque isométrico de tornozelo, o grupo PND apresentou menor torque comparado ao Controle (dorsiflexão:  $P = 0,01$ ; flexão plantar:  $P < 0,01$ ). O grupo DM2 também apresentou menor torque de flexão plantar comparado ao controle ( $P < 0,01$ ), mas sem diferença para dorsiflexão ( $P = 0,96$ ). Não houve diferença entre o grupo DM2 e PND (dorsiflexão:  $P = 0,05$ ; flexão plantar:  $P = 0,05$ ), (Tabela 2).

## CONCLUSÃO

Este estudo apresenta duas principais contribuições científicas: a primeira é que a diminuição dos picos de torques concêntrico e isométrico em sujeitos com DM2 acontece independente da presença de

PND para todos os movimentos do joelho e quase todos os movimentos do tornozelo; a segunda, é que o pico de torque excêntrico está preservado em indivíduos diabéticos com e sem PND em todos os movimentos avaliados em ambas as articulações.

As diferenças estatísticas observadas nos picos de torque concêntrico e isométrico entre os grupos mostram que, para quase todas as variáveis, os indivíduos diabéticos com e sem PND apresentam menores picos de torque em relação aos indivíduos sem DM2. Observa-se também, que a PND não é tão determinante para perda de força, pois o pico de torque só foi menor em diabéticos com PND, no movimento de dorsiflexão concêntrica. No entanto, em outras contrações indivíduos com e sem PND não apresentaram diferença no pico de torque para este mesmo movimento. Esse achado não era esperado, já que nossa hipótese era de que em indivíduos com PND, o pico de torque seria ainda mais diminuído. Por ter controlado algumas das principais variáveis que podem interferir na força muscular, este estudo mostra que mesmo antes da presença clínica da PND, já se observa diminuições clinicamente importantes no torque de indivíduos com DM2. Conclui-se também que as perdas motoras não se desenvolvem concomitantemente às perdas sensoriais, e, portanto, devem ser avaliadas e consideradas de maneira independente na prática clínica.

Outra observação é a de que as mudanças nos picos de torque dos controles para os diabéticos são de diminuição, ou seja, o músculo apresenta reduzida capacidade de produzir força isométrica e concêntrica, que são fundamentais durante a estabilização e aceleração de movimentos. A única exceção foi para o torque concêntrico durante a dorsiflexão, realizada principalmente pelo músculo tibial anterior, que foi maior para o grupo DM2 e abaixo do nível saudável para os indivíduos PND, e com tamanho de efeito grande. A função desse músculo tem sido investigada em diversos estudos que descrevem a marcha, sua fraqueza está relacionada a aumentos de picos de pressão na superfície plantar, contribuindo assim com o aparecimento de ulcerações <sup>7</sup>.

A manutenção do pico de torque excêntrico, em todos os movimentos avaliados nos indivíduos dos grupos DM2 e PND, foi um resultado inesperado, sugerindo que as estruturas responsáveis por produzir torque excêntrico continuam preservadas nesses indivíduos. Sabe-se que o torque excêntrico depende da resistência das estruturas contrateis e não contrateis do músculo esquelético e que, a matriz de colágeno da unidade miotendinosa é fundamental para a transmissão de forças entre as estruturas que geram torque. Assim, o torque excêntrico pode ser influenciado pelas tensões geradas através das estruturas não contráteis do músculo <sup>32</sup>. Estudos com ratos diabéticos mostraram que devido à hiperglicemia, as estruturas do colágeno passam por um processo de glicação molecular, ficando mais densas, podendo formar pontes cruzadas de colágeno no músculo esquelético, aumentando a sua rigidez <sup>34</sup>. Normalmente, essas alterações são típicas do envelhecimento, mas em diabéticos, elas podem se manifestar mais precocemente <sup>35</sup>. Uma hipótese é que essas alterações estejam relacionadas à manutenção do torque excêntrico observada nos sujeitos diabéticos do presente estudo, pois o aumento da rigidez articular pode influenciar diretamente na produção de torque excêntrico <sup>34</sup>. Estudos observaram um aumento na rigidez de tendões e ligamentos de ratos diabéticos, associado à diminuição do colágeno tipo I e aumento dos colágenos tipos III e V <sup>36</sup>. Em humanos, essas alterações de tecido conjuntivo estão associadas à maior rigidez articular e à incidência de capsulite adesiva, principalmente na articulação do ombro <sup>37</sup>. Por outro lado, um estudo que avaliou a resistência passiva dos flexores plantares do tornozelo a uma velocidade de 60°/s mostrou que diabéticos com e sem PND apresentam menor resistência passiva quando comparados a um grupo controle pareado por idade e características antropométricas <sup>38</sup>. Embora o aumento da rigidez articular tenha sido bem evidenciado em estudos com ratos diabéticos <sup>36</sup>, em estudos com humanos, os resultados ainda são controversos <sup>36,37</sup>.

Outra hipótese para explicar a manutenção do pico de torque excêntrico nesses pacientes, seria alguma possível alteração na tensão contrátil do sarcômero de diabéticos. Sabe-se que quando alongado ativamente, o sarcômero aumenta sua tensão contrátil e produz uma força residual que contribui para um

expressivo aumento na sua produção de força máxima<sup>37</sup>. Esse mecanismo relacionado à ativação da titina pode contribuir significativamente para o aumento da força passiva da fibra muscular<sup>37</sup>. Durante a contração excêntrica conta-se com a participação da titina na produção de torque, e ainda não se sabe se a titina sofre alguma alteração associada a DM, por isso, seria muito interessante investigar futuramente se há alterações no mecanismo contrátil no músculo de diabéticos.

Nossos resultados também chamam a atenção para os valores dos picos de torque excêntrico do tornozelo, pois o pico de torque excêntrico de dorsiflexão e flexão plantar foram próximos, o torque concêntrico de flexão plantar é aproximadamente 70% maior que o pico de torque de flexão plantar<sup>39</sup>. No entanto, observa-se ainda não há na literatura um padrão de referência para o torque excêntrico de tornozelo e existem diferentes modelos e marcas de dinamômetros que recomendam um posicionamento do joelho para avaliação do torque do tornozelo varia de semiflexionado para totalmente estendido. Comparamos nossos resultados do controle estudos que analisaram o torque excêntrico de tornozelo mostraram valores aparentemente maiores para os picos de torque excêntrico. Acredita-se que essa aproximação nos valores dos picos de torque possa estar relacionada a amplitude de movimento do joelho durante a avaliação do torque do tornozelo. Nota-se também que não há na literatura uma referência do padrão de normalidade para picos de torque excêntrico de tornozelo, e como a confiabilidade intra-avaliador foi excelente para essas variáveis.

Outro achado interessante do nosso estudo é que não se observou um padrão de acometimento da função musculoesquelética de distal para proximal, como está bem descrito para perda sensitiva em diabéticos<sup>6</sup>. Os resultados mostram que as diferenças são semelhantes para os torques de joelho e de tornozelo, que envolvem músculos proximais e distais, sendo que os tamanhos de efeito grandes são observados para as diferenças de torques do joelho e não para o tornozelo. É necessário, portanto, que se considere na avaliação clínica a possibilidade de um envolvimento muscular de todo o membro inferior e não restrito às regiões distais. Contribui com essa hipótese, alguns estudos prévios que observaram

aumento dos fatores inflamatórios em sujeitos com DM2, relacionados à síndrome metabólica <sup>40</sup>. Esses fatores também podem ativar vias de apoptose muscular, diminuindo sua massa e força independente da PND e da região anatômica <sup>2</sup>. Andreassen et al. <sup>42</sup> mostraram que a expressão genica dos fatores neurotróficos (NGF, BDNF, NT-3, NT-4 e CTNF) nos músculos deltoide e gastrocnêmio eram similares entre diabéticos (com e sem PND) e não diabéticos, indicando ausência de sinais de desnervação tanto em músculos distais, como em proximais, que seriam identificados pelo aumento da expressão genica desses fatores. Estes estudos auxiliaram na interpretação dos nossos resultados, no sentido de que a perda de força muscular observada nos indivíduos DM2 não esteja associada à instalação da PND, mas sim a outros fatores que independem do acometimento do nervo motor pode levar à perda de força muscular.

Como nosso estudo não avaliou a estrutura e a função das unidades motoras e do tecido muscular, investigações futuras sobre os mecanismos que afetam a produção de força muscular em diabéticos seriam necessárias para uma interpretação mais profunda dos resultados. Além disso, ainda é um desafio, a identificação precoce das perdas musculares durante a avaliação clínica desses indivíduos. Futuros estudos seriam importantes para aprimorar essa avaliação e contribuir para o desenvolvimento de instrumentos mais apropriados e confiáveis. Também seria muito interessante investigar quais as implicações funcionais associadas à diminuição dos torques concêntrico e isométrico, bem como a manutenção do torque excêntrico, para a mobilidade e estabilidade desses pacientes. O conjunto dessas informações forneceriam novas evidências científicas para subsidiar estratégias de prevenção e promoção da saúde a serem consideradas para a população diabética.

### **Agradecimentos**

Esse estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Proc. 2011/22122-5) e Conselho Nacional de Ensino e Pesquisa (CNPQ). T. F. Salvini and I.N.C. Sacco são pesquisadoras junto ao CNPq (Processos: 3013442013-2 e Processo: 305606/2014-0, respectivamente). J.

P. Ferreira é bolsista de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Process: 1406247) e C. D. Sartor é pós-doc.

**Contribuição dos autores:** J.P.F., T.F.S., C.D.S. e I.C.N.S. foram responsáveis pela construção do desenho do estudo, análise e interpretação dos dados e elaboração da revisão crítica do manuscrito. A.M.O.L. e T.O.S. auxiliaram na construção do desenho do estudo e interpretação dos resultados. J.P.F. foi o responsável pela coleta dos dados. I.L.R., J.E.C., e A.S.S. contribuíram para a confiabilidade das medidas e auxiliaram nas coletas dos dados. Todos os autores contribuíram para o desenvolvimento deste estudo.

## Referencias

1. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18: 388 – 395.
2. Bouchard DR, Janssen I. Dynapenic-obesity and physical function in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65: 71 – 77.
3. International Diabetes Federation. Prevalence of Diabetes for country: 2013. *Brussels, Belgium.* 2013; <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>.
4. Haladaj R, Pingot J, Pingot M. Quality of life assessment in patients with spinal radicular syndromes. *Pol Med J.* 2015; 223: 20 - 25.
5. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, IonescuTirgoviste CE et al., Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996; 39: 1377 – 1384
6. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al., Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28: 956 – 962.
7. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P et al., Biomechanical

characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clinical Biomechanics*. 2008; 28: 831 – 845.

8. Hilton TN, Tuttle LJ, Bohnert KL, Mueller MJ, Sinacore DR. Excessive adipose tissue infiltration in skeletal muscle in individuals with obesity, diabetes and peripheral neuropathy: association with performance and function. *Phys Ther*. 2008; 88(11): 1336 - 1344.
9. Andreassen CS, Jensen JM, Jakobsen J, Uthøj BP, Andersen H. Striated muscle fiber size, composition, and capillary density in diabetes in relation to neuropathy and muscle strength. *Journal Of Diabetes*. 2014; 6 (5): 462 – 471.
10. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 693 – 700.
11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC et al., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Oxford Journal*. 2010; 39: 412 – 423.
12. Katoulis EC, Ebdon-Parry M, Lanshammar H, Vileikyte L, Kulkarni J, Boulton AJ. Anormalidades Gait abnormalities in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1904 - 1907.
13. Cavanagh PR, Derr JA, Ulbrecht JS, Maser RE, Orchard TJ. Problems with Gait and Posture in Neuropathic Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabet Med*. 1992; 9: 469 - 474.
14. Richardson JK. Factors Associated With Falls in Older Patients With Diffuse Polyneuropathy. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50: 1767 - 1773.
15. Ducic I., Short K.W., Dellon, AL. Relationship Between Loss of Pedal Sensibility, Balance, and Falls in Patients With Peripheral Neuropathy. *Annals of Plastic Surgery*. 2004; 52: 535 - 540.
16. Sacco IC, Picon AP., Macedo DO., Butugan MK., Watari R., Sartor CD. Alterations in the lower limb joint moments precede the peripheral neuropathy diagnosis in diabetes patients. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015; 17 (6): 405 – 412.
17. Petrofsky J, Lee S, Bweir S. Gait characteristics in people with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Appl Physiol*. 2005; 93: 640 - 647.
18. Allet L, Armand S, Bie RA, Pataky Z, Aminian K, Herrmann FR, et al., Gait alterations of diabetic patients while walking on different surfaces. *Gait Posture*. 2009; 29: 488 – 493.
19. Lee CG, Schwartz AV, Yaffe K, Hillier TA, LeBlanc ES, Cawthon PM et al., Changes in Physical

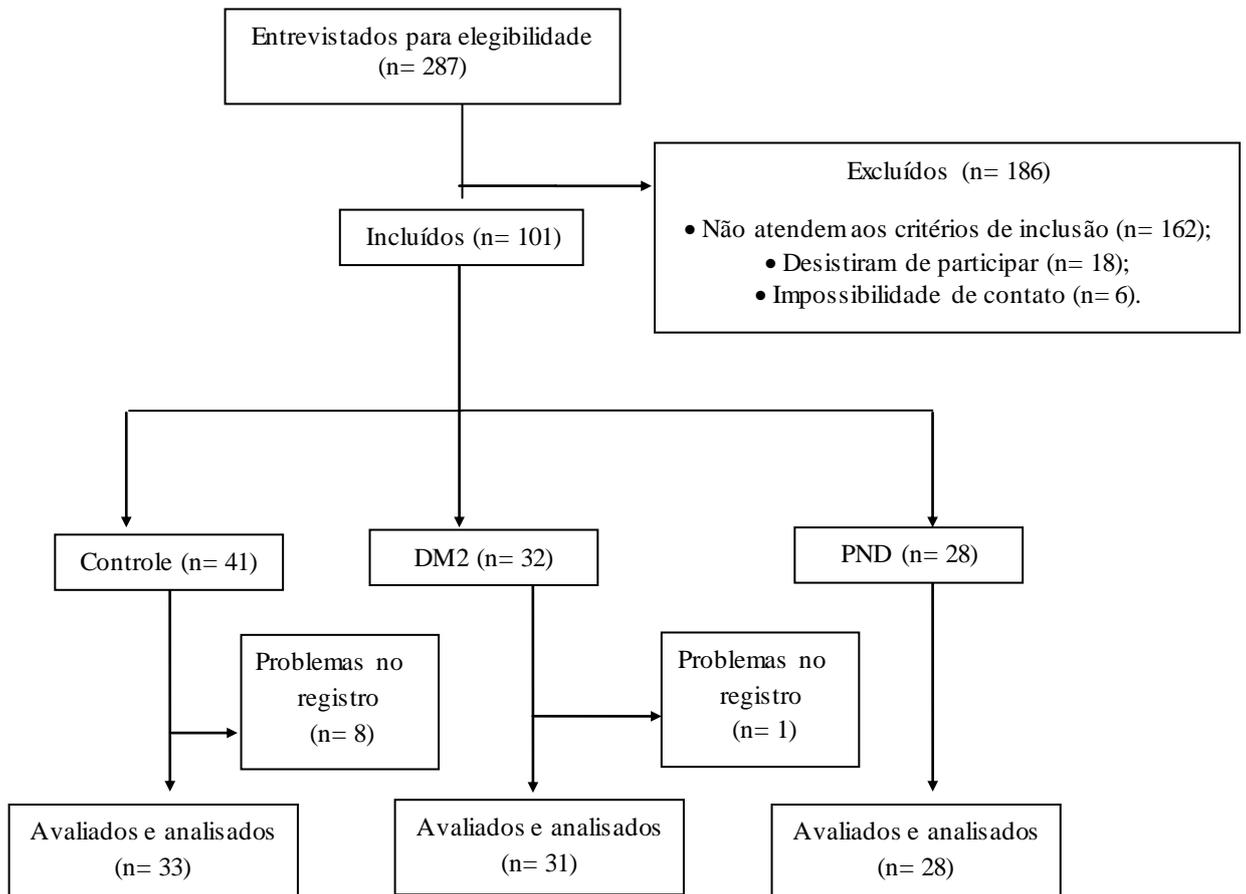
- Performance in Older Women According to Presence and Treatment of Diabetes Mellitus. *Journal compilation The American Geriatrics Society*. 2013; 61: 1872 – 1878.
20. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30 (6): 1507 - 1512.
  21. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle Strength in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004; 53 (6): 1543 – 1548.
  22. Hatef B, Bahrpeyma F, Mohajeri Tehrani MR. The comparison of muscle strength and short-term endurance in the different periods of type 2 diabetes. 2014; *Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders*. 13(1): 22 – 25.
  23. Andersen H. Reliability of isokinetic measurements of ankle dorsal and plantar flexors in normal subjects and in patients with peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996; 77: 265 – 268.
  24. Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*. 2009; 41: 1149 - 1160.
  25. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes—2014*. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 14 – 80.
  26. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board: Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 1: 225 - 231.
  27. Watari R, Sartor CD, Picon AP, Butugan MK, Amorim CF, Ortega NR et al. Effect of diabetic neuropathy severity classified by a fuzzy model in muscle dynamics during gait. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2014; 11: 11 - 20.
  28. Furuyama S, Mayesd M, nugentc A. A radioimmunoassay for plasma testosterone. *Steroids*. 1970; 16: 415 - 428.
  29. Biodex System 3 Pro Manual Brookhaven, NY: Biodex Medical Systems, 1999.

30. Winter DA Biomechanics and motor control of human movement 2<sup>nd</sup> ed New York, John Wiley and Sons Inc. 1990.
31. Eng, J. J., Kim M., Macintyre D. L. Reliability of lower extremity strength measures in persons with chronic stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002; 83: 322 - 328.
32. Davies G. Compendium of isokinetic in clinical usage and rehabilitation techniques. 1992; 4 ed. Onalaska, WI: SES.
33. Nielsen RH, Couppé C, Jensen JK, Olsen MR, Heinemeier KM, Malfait F et al., Low tendon stiffness and abnormal ultrastructure distinguish classic Ehlers-Danlos syndrome from benign joint hypermobility syndrome in patients. *The FASEB Journal*. 2014; 28 (11): 4668 – 4676.
34. Gajdosik, Richard L. Passive extensibility of skeletal muscle: review of the literature with clinical implications. *Clinical Biomechanics*. 2001; 16 (2): 87 – 101.
35. Rosenbloom AL. Limited joint mobility in childhood diabetes: discovery, description, and decline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (2): 466 – 473.
36. Semba RD, Bandinelli S, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 108 (1): 191 – 195.
37. Salsich BG., Mueller JM., Sahrman AS. Passive ankle stiffness in subjects with diabetes and peripheral neuropathy versus an age-matched comparison group. *Physical Therapy*; v 80, N 4, april, 2000.
38. Atayde SA, Yoshinari NH, Nascimento DP, Catanozi S, Andrade PC, Velosa AP. Experimental diabetes modulates collagen remodelling of joints in rats. 2012; *Histol Histopathol*. 27 (11): 1471-1479.
39. Dvir Z. Isokinetics: muscle testing, interpretation, and clinical applications. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2004. ISBN 0443 07199 3.
40. Bañón S, Isenberg DA, Rheumatological manifestations occurring in patients with diabetes

mellitus. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42 (1): 1-10. 2013.

41. Herzog W, Powers K, Johnston K, Duvall M. A new paradigm for muscle contraction. *Frontiers In Physiology.* 2015; 6: 1-11.
42. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al., Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20 (8): 608-617.
43. Andreassen CS, Jakobsen J, Flyvbjerg A, Andersen H. Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle--relation to neuropathy and muscle strength. *Brain.* 2009; 132 (10): 2724 – 2733.

**Figura 1. Fluxograma do estudo.**



DM2 = Diabetes tipo 2; PND= Polineuropatia diabética.

**Tabela I. Características clínicas e demográficas dos sujeitos.**

<b>Dados clínicos e demográficos</b>	<b>Controle (N=33)</b>	<b>DM 2 (N=31)</b>	<b>PND (N=28)</b>	<b>ANOVA</b>
Idade (anos)	48,00 (31 - 65)	53,00 (32 - 65)	56,00 (36 - 63)	F=2,65; P=0,76
Estatura (m)	1,71 (0,07)	1,72 (0,05)	1,72 (0,09)	F=0,65; P=0,52
Massa corporal (kg)	79,97 (12,54)	85,03 (11,71)	84,12 (12,46)	F=1,62; P=0,20
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27,21 (3,87)	28,25 (3,20)	28,19 (4,01)	F=265; P=0,44
Dominância do membro inferior (Direita/Esquerda)	28/6	27/4	26/3	-
Tempo de diagnóstico de DM (meses)	00 (00 - 00)	72 (1 - 360)*	120 (12 - 252)*	F=40,44; P<0,01
HbA1C (%)	5,35 (0,33)	8,53 (2,56)*	8,92 (2,54)*	F=28,58; P<0,01
Glicemia média (mg/dL)	107,94 (9,10)	198,35 (73,58)	209,32 (72,99)	F=28,58; P<0,01
Nível de testosterona total (ng/dL)	395,42 (247,85)	336,42 (111,13)	328,50 (87,28)	F=1,47; P=0,23
Sintomas da polineuropatia (Questionários MNSI)	0,39 (0,4)	1,7 (1,6)*	6,0 (2,3)*†	F=93,18; P<0,01
Grau da polineuropatia (Software Fuzzy)	0,67 (0,0)	0,73 (0,2)	5,02 (2,7)* †	F=90,47; P<0,01
Medicamentos (Antidiabético oral/Insulina/Antidiabético oral+insulina)	-	24/0/4	15/3/10	-

Dados de idade e tempo de diagnóstico expressos como mediana (mínimo – máximo), enquanto os outros dados foram expressos como média (desvio padrão). ANOVA *one way* na comparação entre as variáveis, com teste post hoc na comparação entre os grupos, \*=P≤0,05 na comparação com o grupo Controle, †=P≤0,05 na comparação com DM2; m= metros, kg= quilogramas, mg= miligramas, dl= decilitros, ng= nanogramas. DM2= Diabetes Mellitus tipo 2; PND= Polineuropatia Diabética.

**Tabela 2 Picos de torque concêntrico, excêntrico e isométrico do joelho e tornozelo (N-m/ kg x 100; 60°/s).**

<b>Tipo de contração</b>	<b>Movimento articular</b>	<b>Controle (N=33)</b>	<b>DM2 (N=31)</b>	<b>PND (N=28)</b>	
<b><i>Pico de torque do joelho</i></b>					<b>ANOVA</b>
Concêntrica	Flexão	81,46 (31,81)	60,39 (26,93)*	54,92 (21,55)*	F=8,17; P<0,01
	Extensão	155,30 (51,13)	115,20 (47,91)*	110,04 (36,55)*	F=9,07; P<0,01
Excêntrica	Flexão	167,67 (33,07)	165,83 (37,84)	157,98 (34,83)	F=0,62; P=0,53
	Extensão	263,45 (74,02)	230,61 (69,66)	229,88 (68,82)	F=2,29; P=0,10
Isométrica	Flexão	101,97 (32,43)	86,91 (31,42)	71,40 (31,78)*	F=6,96; P<0,01
	Extensão	219,70 (55,87)	180,05 (57,50)*	167,47 (57,48)*	F=7,14; P<0,01
<b><i>Pico de torque do tornozelo</i></b>					<b>Kruskal-Wallis Test</b>
Concêntrica	Dorsiflexão	24,63 (8,33)	27,34 (9,23)*	18,40 (7,36)*†	H=13,65; P<0,01
	Flexão plantar	51,11 (28,21)	32,26 (15,83)	26,29 (16,79)*	H=15,92; P<0,01
Excêntrica	Dorsiflexão	52,89 (11,33)	61,41 (29,49)	56,46 (22,81)	H=0,89; P=0,63
	Flexão plantar	48,59 (17,17)	63,80 (31,99)	59,46 (33,41)	H=5,16; P=0,07
Isométrica	Dorsiflexão	40,61 (11,91)	41,29 (12,78)	31,35 (14,52)*	H=7,63; P=0,02
	Flexão plantar	115,86 (39,18)	88,06 (35,07)*	74,45 (27,21)*	H=18,11; P<0,01

Dados expressos em média (desvio padrão). Anova *one way* na comparação entre as variáveis de pico de torque do joelho com teste post hoc na comparação entre os grupos, \*=P<0,05 comparado ao grupo Controle, †=P<0,05 comparado ao DM2. N-m= Newton metros, kg= quilogramas. Kruskal Wallis na comparação entre as variáveis de pico de torque do tornozelo e teste de Mann Whitney para comparação do pico de torque entre os grupos \*=P<0,016 comparado ao Controle, †=P<0,016 comparado ao DM2. DM2= Diabetes Mellitus tipo 2; PND= Polineuropatia Diabética

**Tabela 3. Tamanho de efeito das comparações entre os grupos para os picos de torque nos diferentes tipos de contrações**

<b>Tipo de contração</b>	<b>Movimento Articular</b>	<b>Controle versus DM2</b>	<b>Controle versus PND</b>	<b>DM2 Versus PND</b>
<i>Tamanho do efeito para pico de torque do joelho</i>				
Concêntrica	Flexão	-0,71	-0,96	-0,22
	Extensão	-0,80	-1,00	-0,12
Excêntrica	Flexão	-0,05	-0,28	-0,21
	Extensão	-0,45	-0,46	-0,01
Isométrica	Flexão	-0,47	-0,95	-0,49
	Extensão	-0,70	0,92	-0,21
<i>Tamanho do efeito para pico de torque do tornozelo</i>				
Concêntrica	Dorsiflexão	0,30	-0,78	-1,06
	Flexão plantar	-0,81	-1,04	-0,36
Excêntrica	Dorsiflexão	0,38	0,20	-0,18
	Flexão plantar	0,59	0,42	-0,13
Isométrica	Dorsiflexão	0,05	-0,70	-0,72
	Flexão plantar	-0,74	-1,21	-0,43

Valores negativos significam o tamanho do efeito em relação ao Controle, ou do grupo PND em relação ao DM2. Valores positivos indicam uma diferença inversa entre os grupos.

Tamanho de efeito insignificante (0 – 0,19), pequeno (0,20 – 0,39), tamanho de efeito médio (0,40- 0,79), tamanho do efeito grande ( $\geq$  0,80). DM2= Diabetes Mellitus tipo 2; PND= Polineuropatia Diabética

## **Considerações Finais**

Em nossa opinião, este estudo contribui com três resultados inéditos para a literatura. O primeiro, é que a diminuição do torque concêntrico e isométrico acontece em diabéticos, independentemente da presença de PND. Segundo, foi que em indivíduos com PND as perdas motoras não seguem um padrão de distal para proximal, conforme as perdas sensoriais. O terceiro achado, foi que mesmo associada à PND, a DM2 não alterou a produção de torque excêntrico em todos os movimentos testados em ambas as articulações. Considera-se importante que estudos futuros investiguem quais as implicações funcionais das alterações de torque encontradas em indivíduos com DM2 e se elas levar a outras disfunções e debilidades físicas.

Do ponto de vista clínico, este estudo mostra que mesmo antes da instalação da PND, indivíduos com DM2 precisam participar de programas de fortalecimento e que nesses programas, sejam enfatizados a recuperação das forças concêntrica e isométrica, principalmente nos músculos de articulações mais proximais e não somente nas regiões distais dos membros.



## **ANEXO I**

# Submission Confirmation



---

**Thank you for your submission**

---

**Submitted to**  
Diabetes Care

**Manuscript ID**  
DC16-0313

**Title**  
Reductions in concentric and isometric torques of the ankle and knee in diabetic individuals is independent from the presence of polyneuropathy

**Authors**  
Ferreira, Jean  
Sartor, Cristina  
Leal, Ângela  
Sacco, Isabel  
Sato, Tatiana  
Ribeiro, Ivana  
Soares, Alice  
Cunha, Jonathan  
Salvini, Tania

**Date Submitted**  
14-Feb-2016

---

---

[Author Dashboard](#)

2/14/2016

ScholarOne Manuscripts

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.  
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

 @ScholarOneNews |  System Requirements |  Privacy Statement |  Terms of Use

Diabetes Care



**Reductions in concentric and isometric torques of the ankle and knee in diabetic individuals is independent from the presence of polyneuropathy**

Journal:	<i>Diabetes Care</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Ferreira, Jean; Universidade Federal de Sao Carlos, Physical Therapy Sartor, Cristina; Universidade de Sao Paulo, School of Medicine, Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy ; Universidade Federal de Sao Paulo, Human Movement Science Leal, Ângela; Universidade Federal de Sao Carlos, Medicine Sacco, Isabel; Universidade de Sao Paulo, School of Medicine, Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy Sato, Tatiana; Universidade Federal de Sao Carlos, Physical Therapy Ribeiro, Ivana; Universidade Federal de Sao Carlos, Physical Therapy Soares, Alice; Universidade Federal de Sao Carlos, Physical Therapy Cunha, Jonathan; Universidade Federal de Sao Carlos, Physical Therapy Salvini, Tania; Universidade Federal de Sao Carlos, Physical Therapy

SCHOLARONE™  
Manuscripts

CONFIDENTIAL-For Peer Review Only

**Reductions in concentric and isometric torques of the ankle and knee in diabetic individuals is independent from the presence of polyneuropathy**

Running title: Joint torques are affected by diabetes.

Jean P. Ferreira<sup>1</sup>, Cristina D. Sartor<sup>2,3</sup>, Ângela M. O. Leal<sup>4</sup>, Isabel C. N. Sacco<sup>2</sup>, Tatiana O.<sup>1</sup>, Ivana L. Ribeiro<sup>1</sup>, Alice S. Soares<sup>1</sup>, Jonathan E. Cunha<sup>1</sup>, Tania F. Salvini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Skeletal Muscle Plasticity, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, SP, Brazil;

<sup>2</sup>Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy department, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil;

<sup>3</sup>Department of Human Movement Science, Federal University of São Paulo, Santos, SP, Brazil;

<sup>4</sup>Department of Medicine, Federal University of São Carlos, São Carlos, SP, Brazil.

**Address for correspondence:**

Tania F. Salvini, PT, MS, PhD

Laboratory of Skeletal Muscle Plasticity, Department of Physical Therapy,  
Federal University of São Carlos, São Carlos, SP, Brazil

Zip code: 13565-905; Phone: +55 16 33518345

E-mail: [rania@ufscar.br](mailto:rania@ufscar.br)

Word Count: 3836

Figure count: 1

Table count: 3

**Abstract**

**Objective:** Investigate the extensor and flexor torques of the knee and ankle during concentric, eccentric and isometric contractions in men with diabetes mellitus type 2 (DM2) with and without diabetic polyneuropathy (DPN). The study hypothesis was that the DM2 individuals would present lower peak torque in all types of contractions and the results would be worse in the ones affected by DPN.

**Study design and methods:** Three groups of adult men (total 92) were analyzed and matched according to their age and anthropometric characteristics: non-diabetic controls (n = 33); DM2 (n = 31); DPN (n = 28). The DPN was evaluated using the Fuzzy model. The peak torque in the concentric, eccentric and isometric contractions were evaluated by an isokinetic dynamometer during knee flexion and extension and dorsiflexion and plantar flexion of the ankle.

**Results:** Individuals with DM2 and DPN presented similar lower concentric and isometric torque at the knee and ankle that were significantly different from the control group. However, the eccentric torque was similar among all groups in all movements and joints evaluated.

**Conclusions:** The decrease in concentric and isometric torque in DM2 occurred even before the onset of DPN at the ankle and knee joints, while the eccentric torque remained preserved in those joints in diabetics, regardless of the presence of DPN. A proximal and distal torque involvement with larger effect sizes for motion at the knee was observed.

## INTRODUCTION

Musculoskeletal disorders have been insufficiently investigated in individuals with type 2 diabetes mellitus (DM2), although DM2 has been related to metabolic and inflammatory changes that leads to a reduction in muscle mass and strength (1; 2). Considering that DM2 reached global epidemic (3) and that muscle function is essential to the independence of the individual, especially in the lower limbs, where the limitations directly impact the quality of life (4), it is important that musculoskeletal disorders associated with functional deficits of the lower limb be investigated in more detail in this population.

Diabetic neuropathy (DPN) is a prevalent comorbidity (5) that has been associated with loss of tactile sensitivity, thermal and vibratory (6), in addition to reduction of motor nerve conduction velocity in later disease stages leading to changes in the movement of the lower limbs and on the dynamic stability of locomotion (7). It is known that DM2, even when not associated with DPN, can cause loss of weight and muscle strength (8; 9), which may be related with the subclinical inflammation (1; 2; 10), as well as the degeneration of sarcoplasmic proteins associated with insulin resistance (11). However, there is lack of information on changes in muscle function associated with type 2 diabetes with and without DPN.

Previous studies have appointed DPN as the main cause of motor dysfunction in diabetic individuals (12; 14), and those with DPN would develop dysfunction on movement and on static and dynamic stability (13; 15). However, studies that analyzed the gait of individuals with type 2 diabetes showed that even before the onset of DPN, the individuals already had reduction in muscle fiber conduction velocity, in gait velocity (16), increased risk of falls, particularly in the elderly (17), and dysfunction of the joint moments of the hip, knee and ankle extensors (7). This evidence suggests that individuals with DM2 have motor

dysfunction even before the impairment of the nerve fibers caused by DPN.

Longitudinal studies in elderly individuals with DM2 also observed functional changes such as; reduced gait velocity in women over a six-year course of the disease (18), decreased grip strength and a 50% reduction in the concentric knee extensor torque in men over the course of three years of disease (19). However, since DPN had not been evaluated in these studies, the observed functional deficits could also be associated to both DPN and DM2 conditions.

Andersen et al. (2004) (20) showed in a cross-sectional study that the worse the DPN, the lower the flexor and concentric extensor torque at the knee and ankle joints in individuals with DM2. However, the DM2 group had greater variability in terms of disease duration (5-26 years), and in addition, a recent study showed that individuals with more than 10 years of DM2 presented lower muscle strength, even in the absence of DPN (21). Therefore, it appears that the lower knee and ankle torques might have been affected by the disease duration (20). Andreassen et al. (2014) (9) showed that the concentric torque of the plantar flexors is lower in individuals with DM2 compared to individuals with diabetes mellitus (DM) and non-diabetics, but reported no difference in torques between diabetics with and without DPN. In addition, only the DM2 individuals had a reduction in the diameter of muscle fiber types I and II of the gastrocnemius muscle.

One of the first studies (22) to evaluate the torque of diabetics with more than 20 years of illness noted that the reduction of concentric torque of the knee flexors and extensors at 90°/s and of the ankle extensor and plantar flexors at 60°/s was inversely correlated to the DPN. DPN was evaluated by a method that included sensory and motor electrophysiology tests. However, electromyography is restricted to few muscles and therefore considered inappropriate to evaluate DPN (6). In addition, individuals of both sexes, with types 1 and 2 of DM, were included in the same group (22). Other results indicated differences in

functional and muscular disorders among individuals with diabetes types 1 and 2 (9). The sex of the individuals is also an important factor that should be considered in the studies, since there are differences in muscle strength between males and females in addition to the females' hormonal changes that could also influence muscle strength (11). Thus, it is essential that studies investigating the torque of the lower limbs and the functionality of these individuals should keep in mind the control of sex, age, time since disease onset, disease severity and the occurrence of DPN.

Although some studies have assessed the torque of the lower limbs of type 2 diabetic individuals with and without DPN (2; 8; 9; 18; 20; 21; 22), so far none of the works observed changes of torque in DM2 individuals by using a gold standard protocol (6) to evaluate diabetic DPN and considered the sex of the individuals in the groups. Also, we were unable to identify studies that have investigated the peak torque in the three types of muscle contractions (concentric, eccentric and isometric) in the lower limbs of individuals with type 2 diabetes with and without DPN. Considering that there are differences in the production of torque between the three types of contractions and that all types of contraction are important for activities of daily living, it would be interesting to investigate possible changes in the torque produced by the different types of muscle contractions in DM2 individuals with and without PND.

Therefore, the objective of this study was to investigate the flexor and extensor torque of the knee and ankle during concentric, eccentric and isometric contractions in men with type 2 diabetes with and without DPN. The study hypothesis is that DM2 individuals would present lower peak torque in all types of contractions, and even worse lower torque for the ones affected by DPN.

## RESEARCH DESIGN AND METHODS

### Study design and methods

This study was approved by the Research Ethics Committee of the University (protocol number 797125). The volunteers signed the written consent form to participate in the study.

### Participants

This study was advertised in the local media and at the Endocrinology Clinic at the Health School Unit of the University and on the local Medical Specialties Centre.

The sample calculation was performed with the G\*Power (24) software. The software used the average and standard deviation data of the peak torque of the plantar flexors of individuals divided into three groups (DM2, DPN and Control) and obtained on a pilot study. The test chosen for the calculation was one-way ANOVA with an  $\alpha$  of 0.05, a power of 0.80 and three groups. The calculation resulted in 99 individuals: 33 per group.

The diagnosis of DM2 was confirmed by an endocrinologist following the criteria of the American Association of Diabetes Mellitus (2014) (25). The absence of diabetes in the control participants was also evaluated following the same criteria (25).

Only males, between the ages of 18 and 65 years, were included in the study. Participants were excluded in the presence of cardiovascular diseases with systemic repercussions (unstable angina, uncontrolled hypertension); prediabetes; renal insufficiency; musculoskeletal diseases; liver disease; hypogonadism (total testosterone level of  $<200$  ng / dL); individuals who used anabolic steroids or hormone replacement; body mass index (BMI)  $<20$  kg / m<sup>2</sup> or  $>40$  kg / m<sup>2</sup>. A total of 287 volunteers were interviewed and invited to participate in the assessment of eligibility, and 101 of them were included in the study

(Figure 1).

### **Evaluation of the polyneuropathy**

A screening process consisting of tools used for identifying sensory deficits were utilized to detect the DPN. This protocol consisted of three evaluation phases: in the first phase, the Questionnaire Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) was applied to identify the symptoms of DPN (Appendix V) (26); in the second phase, a tactile sensitivity test with a 10 g monofilament in four plantar areas (plantar surface of the toe and on the 1st, 3rd and 5th metatarsals) and a vibration sensitivity test using a tuning fork of 128Hz applied to the medial joint hallux interphalangeal (26), were conducted; the third phase of the protocol ranked the severity of the impairment using a Fuzzy system (27). The system calculates a score, from 0 to 10, on the severity of the DPN from the data obtained in the first and second phases of the evaluation process, assigning different weights to the items associated with DPN.

### **Clinical and hormonal measures**

The glycosylated hemoglobin (HbA1c) test was used to determine the glycemic control (25), prepared with total blood in anticoagulant EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid). The reading of HbA1c was carried out by HPLC (high-performance liquid chromatography) using the Variant II equipment A1C Program (Bio Rad) with a specific kit. The level of total testosterone in the blood serum was measured using Chemiluminescence (28).

### **Isokinetic Dynamometer**

The positioning of the individual for the knee and ankle torque evaluation was performed according to the manufacturer's technical specification of the isokinetic

dynamometer (Biodex, System III model). The peak concentric and eccentric torque ( $60^\circ/s$ ), peak torque of knee flexion and extension and peak torque of ankle plantar flexion and dorsiflexion were assessed in the dominant limb, which was determined by the individual's self-report. Five maximal voluntary contractions were conducted for the concentric and eccentric isokinetic tests with a range of motion of  $70^\circ$ , considering position zero was at  $90^\circ$  of knee flexion. Two repetitions for the isometric testing with the knee at  $70^\circ$  of flexion were performed for both flexion and extension.

A rest period of one and half minutes between each test was provided. Before the maximal tests, a familiarization procedure was conducted with the submaximal contractions, with three repetitions for each isokinetic contraction (concentric and eccentric) and one repetition for the isometric contraction (29). Then, after a three-minute rest, the maximum voluntary contraction tests were conducted. The order of the tests, in relation to the joint and the type of contraction, was randomized using a web randomization site ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)). During maximal contractions, conducted by the same evaluator, verbal and visual encouragements were given to the participant (30). The data from the isokinetic dynamometer were processed in Matlab (R2008a version) in order to identify the maximum torque peak in each type of contraction. The muscle torque peak values were normalized by the body weight of the individuals ( $N\cdot m/kg \times 100$ ).

#### **Reliability measures**

Inter- and intra-rater reliability for the clinical tests of the DPN was tested with the intra-class correlation (ICC) for the score of the MNSI using the SPSS (version 17) and with the Kappa coefficient for the categorizations obtained with the Fuzzy software. The reliability of the DPN testing was conducted on eight individuals, prior to the study data collection. Reliability was considered excellent for the DPN tests: for both the total score MNSI (inter-

rater: ICC = 0.93;  $P < 0.0$ ; intra-rater: ICC = 1.00;  $P < 0.01$ ) and for the categorization of the PND, using the Fuzzy software (inter- and intra-rater: Kappa = 1.00, 100%;  $P < 0.01$ ). The intra-rater correlation coefficient was also tested for the isokinetic dynamometer in five individuals using the peak torque data of flexion and knee extension and dorsiflexion and plantar flexion of the ankle. Reliability was considered excellent for all movements for both joints in concentric, eccentric and isometric contractions (ICC > 0.95,  $P < 0.01$ ).

### Data Analysis

Data were analyzed using SPSS (version 17.0). The homogeneity of variance and normality in the distribution of the data was obtained with the Levene and the Kolmogorov-Smirnov tests. Demographic characteristics and peak knee torque in all three types of contractions met the assumptions for the parametric tests; therefore the one-way ANOVA test with post hoc Tukey for comparisons between groups was applied. The confidence level was set at 5%. The peak ankle torque data were not normally distributed and were analyzed using non-parametric tests (Wilcoxon test for the peak torques between contractions and the Mann-Whitney test for the peak torques of the contractions relative to the groups). For all nonparametric comparisons between groups, the alpha level was adjusted to  $P < 0.016$ . The effect size of the variable torque was calculated between the groups using a web site ([http://www.psychometrica.de/effect\\_size.html#dep](http://www.psychometrica.de/effect_size.html#dep)), which applied the formulas by Cohen's  $d$  and Hedges'  $g$  for groups with different numbers of participants.

### RESULTS

The groups were similar with respect to age, BMI (Control vs. DM2: age  $P = 0.26$ , BMI  $P = 0.49$ ; Control vs. DPN: age  $P = 0.72$ , BMI  $P = 0.54$ ; DM2 vs. DPN age  $P = 0.78$ ,

BMI  $P = 0.99$  BMI), and the other demographic characteristics (Table 1). There was no difference in disease time between the DM2 and DPN groups ( $P = 0.07$ ), Table 1.

The HbA1C levels were higher in the DM2 and DPN groups compared to the control group ( $P < 0.01$ ), and no difference between DM2 and DPN was observed ( $P = 0.75$ ). Regarding the level of total testosterone, there was no difference between groups (control x DM2  $P = 0.34$ ; control x DPN  $P = 0.27$ ; DM2 x DPN  $P = 0.98$ ), Table 1.

According to the Fuzzy model classification, the degree of polyneuropathy of the DPN group was superior to the DM2 ( $P < 0.01$ ) and control ( $P < 0.01$ ) groups. The degree of polyneuropathy was considered moderate in the DPN group ( $5.02 \pm 2.7$ ) and absent in the DM2 ( $0.73 \pm 0.2$ ) and control ( $0.67 \pm 0.0$ ) groups. In the evaluation of symptoms of polyneuropathy (MNSI), the DPN group showed statistically more symptoms compared to the control ( $P < 0.01$ ) and DM2 ( $P < 0.01$ ) groups. The DM2 group also showed statistically more symptoms of polyneuropathy compared to the control ( $P < 0.01$ ), Table 1.

The concentric torque of knee flexion and extension was similar between the diabetic groups (flexion:  $P = 0.72$ ; extension:  $P = 0.90$ ) but significantly lower compared to the control group (DM2 vs. Control: flexion:  $P < 0.01$ ; extension:  $P < 0.01$ ) (DPN vs. Control: flexion:  $P < 0.01$ ; extension:  $P < 0.01$ ) (Table 2). In relation to the knee flexion and extension eccentric torque the results showed no difference between the groups (Table 2). For the isometric torque, the DM2 group presented significantly lower extension knee torque ( $P = 0.01$ ) and no difference for the flexion torque ( $P = 0.15$ ) compared to the control group. The DPN group showed significantly lower isometric knee torque at the knee compared to the control group (flexion:  $P < 0.01$ , extension:  $P < 0.01$ ). However, there was no difference between the DM2 and DPN groups (flexion:  $P = 0.67$ ; extension:  $P = 0.67$ ) (Table 2).

Regarding the concentric dorsiflexion and plantar flexion torques of the ankle, the DPN group had significantly lower torque compared to the control group (dorsiflexion:  $P$

<0.01; plantar flexion:  $P < 0.01$ ) and significantly lower dorsiflexion torque only when compared to the DM2 group ( $P < 0.01$ ; Plantar flexion:  $P = 0.07$ ). There was no difference between the DM2 and control group (dorsiflexion:  $P = 0.28$ ; plantar flexion:  $P = 0.96$ ), (Table 2). With respect to the eccentric torque, there was no difference between groups for the ankle dorsiflexion and plantar flexion (Table 2). In relation to the isometric torque at the ankle, the DPN group had significantly lower torque compared to the control group (dorsiflexion:  $P = 0.01$ ; plantar flexion:  $P < 0.01$ ). The DM2 group also showed significantly lower plantar flexion torque compared to the control group ( $P < 0.01$ ), but no difference in dorsiflexion ( $P = 0.96$ ). There was no difference between DM2 and DPN groups for these measurements (dorsiflexion:  $P = 0.05$ ; plantar flexion:  $P = 0.05$ ) (Table 2).

## CONCLUSIONS

This study brings two main scientific contributions: the first is that the decrease in concentric and isometric peak torques in DM2 participants at the ankle and knee occurred even before the onset of DPN; the second is that the eccentric torque was preserved in all joint movements evaluated of individuals with DM2 and DPN.

The statistical differences observed in isometric and concentric peak torques between groups showed that for almost all the variables investigated, healthy individuals are quite different from diabetics, regardless of the presence of advanced diabetic polyneuropathy. This finding was unexpected since our assumption was that the worse the clinical signs, the more the motor function would be affected. Our conclusion is that lower concentric and isometric peak torques are not associated with disease progression, as was believed in the past. Controlling the main variables, which interfere with muscular properties, was an important factor for this study. It helped show that before the onset of DPN, it is possible to observe significant changes in muscle function of DM2 individuals, even without the

presence of sensory complications signals, since the Fuzzy results for individuals in this group was similar to the control group. It was also concluded that the motor losses are not concurrently developed with the sensory losses, and therefore must be evaluated and considered independently.

Another observation is the decreased peak torques for diabetics compared to controls, implying reduced ability of the muscles to produce isometric and concentric force, which are essential for the stabilization and acceleration of movements. The only exception was for the concentric torque during dorsiflexion, mainly held by the tibialis anterior muscle, which was higher for the DM2 group and lower compared to the healthy individuals for the PND group with a great effect size. The function of the tibialis anterior muscle has been investigated in several studies describing gait, and its weakness has been related to an increased peak pressure on the plantar surface, thus contributing to the onset of ulcers (7).

The fact that eccentric peak torque in all movements assessed in individuals with DM2 and DPN was preserved was unexpected and suggests that the structures responsible for the eccentric torque are also preserved. It is known that the eccentric torque also involves the stiffness of the structures of the skeletal muscle, ligaments and tendons (31). Furthermore, regardless of the type of contraction, the myotendinous collagen matrix unit is fundamental for the transmission of strength and muscle function (31). One hypothesis to explain the preserved eccentric torque in diabetics could be that the non-contractile tissues related to passive stress, which also participate in the eccentric torque production (32), would be altered. Due to the hyperglycemia, the collagen structures undergo a process of molecular glycation and become more insoluble and dense, stimulating the formation of cross-bridges, which increase the stiffness of the tissue (33). Typically, these changes are age-related, but in diabetics it can manifest earlier in the musculoskeletal system, increasing the stiffness of the joint and muscles (34). Studies evaluating the strength of tendons and ligaments in diabetic

rats also observed changes in tissue stiffness: decreased type I collagen and increased collagen types III and V (35). Another study found that these changes in the connective tissue in diabetics also change the biomechanical properties of the joint, causing stiffness (36). This increase in musculoskeletal stiffness is likely related to the preservation of the eccentric torque observed in the diabetic participants in our study. Another hypothesis to explain the preservation of the eccentric torque in these individuals would be any change in the contractile tension of the sarcomere. It is known that an increase in contractile tension of the sarcomere in the elongated position produces a residual force that contributes to a significant increase in force (37). It would be very interesting in the future to investigate whether there are changes in the contractile mechanism of sarcomeres in individuals with diabetes.

Another interesting finding of our study was the lack of distal to proximal pattern involvement of the musculoskeletal function, as commonly described in patients with diabetes with sensory loss (6). The results showed that the differences were similar for the knee and ankle torques, which involved proximal and distal muscles, and the large effect sizes were observed for the differences in knee torque and not for the ankle. It is necessary, therefore, to consider the possibility of muscle involvement on the entire lower limb during the evaluation, and not restrict evaluation to the distal regions. Corroborating with this suggestion, some previous studies had observed increased inflammatory factors in individuals with DM2 due to the metabolic syndrome (38). These factors may also activate the muscles apoptosis pathways, reducing muscle mass and strength, independent of the presence of DPN or the anatomical region (2). Andreassen et al. (2009) (39) have shown that the gene expression of the neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, NT-4 and CTNF) of the deltoid muscles and gastrocnemius were similar in diabetics (with and without DPN) and non-diabetics, indicating no signs of denervation of both distal and proximal muscles which would be identified by the increase in gene expression of these factors. These studies helped

44

in the interpretation of our results since the loss of muscle strength observed in DM2 individuals was not associated with the onset of PND, and could possibly be associated to other factors that are independent from the motor nerve involvement that leads to loss of muscle strength.

Since the structure and function of the motor units and muscle tissue were not conducted in our study, further research on the mechanisms that might affect the production of muscle strength in diabetic individuals are required. Moreover, the early identification of loss of muscle function during the clinical evaluation of these individuals is still a challenge. Future studies are needed to improve the evaluation and contribute to the development of more appropriate and reliable instruments. It would be also important to investigate the functional implications associated with the decrease in concentric and isometric torques, as well as the preservation of the eccentric torque on the mobility and stability of these individuals. All of this information would provide new scientific evidence that would support prevention and health promotion strategies for the diabetic population.

#### **Acknowledgements**

The study was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Process 2011/22122-5) and Conselho Nacional de Ensino e Pesquisa (CNPq). T. F. Salvini, I.C.N. Sacco and C.D. Sartor are funded by the CNPq (Process: 3013442013-2; 305606/2014-0 and 151531/2013-7 respectively). J. P. Ferreira is pursuing his Master's supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Process: 1406247).

**Authors' Contributions:** T.F.S is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. J.P.F., T.F.S., C.D.S. and I.C.N.S. were responsible for the study design, analysis and data interpretation and manuscript literature review. A.M.O.L. and T.O.S. helped in the development of the study design and data interpretation. J.P.F. was responsible for data collection. I.L.R., J.E.C. and A.S.S. contributed with the reliability of the measurements and helped with data collection. All the authors contributed with the manuscript.

## References

1. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18: 388 – 395.
2. Bouchard DR, Janssen I. Dynapenic-obesity and physical function in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65: 71 – 77.
3. International Diabetes Federation. Prevalence of Diabetes for country: 2013. *Brussels, Belgium.* 2013; <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>.
4. Haladaj R, Pingot J, Pingot M. Quality of life assessment in patients with spinal radicular syndromes. *Pol Med J.* 2015; 223: 20 - 25.
5. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, IonescuTirgoviste CE et al., Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996; 39: 1377 – 1384
6. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al., Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;

- 28: 956 – 962.
7. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P et al., Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clinical Biomechanics*. 2008; 28: 831 – 845.
  8. Hilton TN, Tuttle LJ, Bohnert KL, Mueller MJ, Sinacore DR. Excessive adipose tissue infiltration in skeletal muscle in individuals with obesity, diabetes and peripheral neuropathy: association with performance and function. *Phys Ther*. 2008; 88(11): 1336 - 1344.
  9. Andreassen CS, Jensen JM, Jakobsen J, Ulhøj BP, Andersen H. Striated muscle fiber size, composition, and capillary density in diabetes in relation to neuropathy and muscle strength. *Journal Of Diabetes*. 2014; 6 (5): 462 – 471.
  10. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 693 – 700.
  11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC et al., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Oxford Journal*. 2010; 39: 412 – 423.
  12. Katoulis EC, Ebdon-Parry M, Lanshammar H, Vileikyte L, Kulkarni J, Boulton AJ. Anormalidades Gait abnormalities in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1904 - 1907.
  13. Cavanagh PR, Derr JA, Ulbrecht JS, Maser RE, Orchard TJ. Problems with Gait and Posture in Neuropathic Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabet Med*. 1992; 9: 469 - 474.
  14. Richardson JK. Factors Associated With Falls in Older Patients With Diffuse

- Polyneuropathy. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 1767 - 1773.
15. Ducic I., Short K.W., Dellon, AL. Relationship Between Loss of Pedal Sensibility, Balance, and Falls in Patients With Peripheral Neuropathy. *Annals of Plastic Surgery.* 2004; 52: 535 - 540.
  16. Petrofsky J, Lee S, Bweir S. Gait characteristics in people with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Appl Physiol.* 2005; 93: 640 - 647.
  17. Allet L, Armand S, Bie RA, Pataky Z, Aminian K, Herrmann FR, et al., Gait alterations of diabetic patients while walking on different surfaces. *Gait Posture.* 2009; 29: 488 – 493.
  18. Lee CG, Schwartz AV, Yaffe K, Hillier TA, LeBlanc ES, Cawthon PM et al., Changes in Physical Performance in Older Women According to Presence and Treatment of Diabetes Mellitus. *Journal compilation The American Geriatrics Society.* 2013; 61: 1872 – 1878.
  19. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30 (6): 1507 - 1512.
  20. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle Strength in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2004; 53 (6): 1543 – 1548.
  21. Hatfeghi B, Bahrpeyma F, Mohajeri Tehrani MR. The comparison of muscle strength and short-term endurance in the different periods of type 2 diabetes. 2014; *Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders.* 13(1): 22 – 25.
  22. Andersen H. Reliability of isokinetic measurements of ankle dorsal and plantar flexors in normal subjects and in patients with peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil.*

- 1996; 77: 265 – 268.
23. Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*. 2009; 41: 1149 - 1160.
24. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes—2014*. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 14 – 80.
25. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board: Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 1: 225 - 231.
26. Watari R, Sartor CD, Picon AP, Butugan MK, Amorim CF, Ortega NR et al. Effect of diabetic neuropathy severity classified by a Fuzzy model in muscle dynamics during gait. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2014; 11: 11 - 20.
27. Furuyama S, Mayesd M, nugentc A. A radioimmunoassay for plasma testosterone. *Steroids*. 1970; 16: 415 - 428.
28. Eng, J. J., Kim M., Macintyre D. L. Reliability of lower extremity strength measures in persons with chronic stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002; 83: 322 - 328.
29. Davies G. Compendium of isokinetic in clinical usage and rehabilitation techniques. 1992; 4 ed. Onalaska, WI: SES.
30. Nielsen RH, Couppé C, Jensen JK, Olsen MR, Heinemeier KM, Malfait F et al., Low tendon stiffness and abnormal ultrastructure distinguish classic Ehlers-Danlos syndrome from benign joint hypermobility syndrome in patients. *The FASEB Journal*. 2014; 28 (11): 4668 – 4676.
31. Gajdosik, Richard L. Passive extensibility of skeletal muscle: review of the literature

- with clinical implications. *Clinical Biomechanics*. 2001; 16 (2): 87 – 101.
32. Rosenbloom AL. Limited joint mobility in childhood diabetes: discovery, description, and decline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (2): 466 – 473.
33. Semba RD, Bandinelli S, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 108 (1): 191 – 195.
34. Atayde SA, Yoshinari NH, Nascimento DP, Catanozi S, Andrade PC, Velosa AP. Experimental diabetes modulates collagen remodelling of joints in rats. 2012; *Histol Histopathol*. 27 (11): 1471-1479.
35. Bañón S, Isenberg DA, Rheumatological manifestations occurring in patients with diabetes mellitus. *Scand J Rheumatol*. 2013; 42 (1): 1-10. 2013.
36. Herzog W, Powers K, Johnston K, Duvall M. A new paradigm for muscle contraction. *Frontiers In Physiology*. 2015; 6: 1-11.
37. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al., Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20 (8): 608-617.
38. Andreassen CS<sup>1</sup>, Jakobsen J, Flyvbjerg A, Andersen H. Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle--relation to neuropathy and muscle strength. *Brain*. 2009; 132 (10): 2724 – 2733.

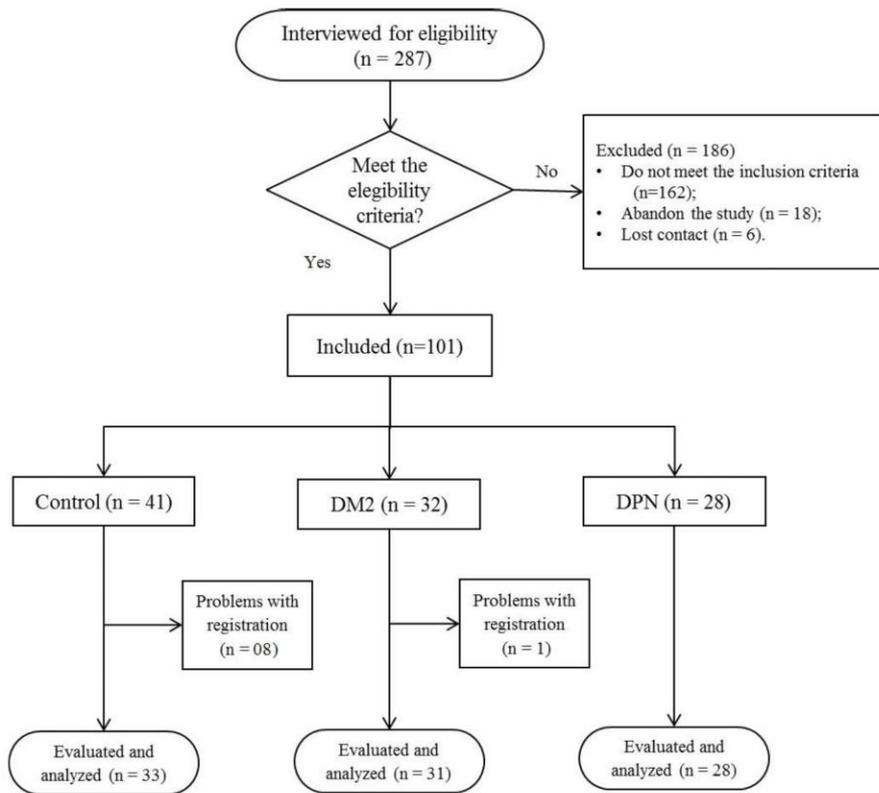


Table 1. Clinical and demographical characteristics of the participants.

Clinical and demographical data	Control (N=33)	DM2 (N=31)	DPN (N=28)	ANOVA
Age (years)	48.00 (31 - 65)	53.00 (32 - 65)	56.00 (36 - 63)	F=2.65; P=0.76
Height (m)	1.71 (0.07)	1.72 (0.05)	1.72 (0.09)	F=0.65; P=0.52
Mass (kg)	79.97 (12.54)	85.03 (11.71)	84.12 (12.46)	F=1.62; P=0.20
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	27.21 (3.87)	28.25 (3.20)	28.19 (4.01)	F=265; P=0.44
Dominance of the lower limb (Right / Left)	28/6	27/4	26/3	-
Time since Diagnosis of DM (months)	00 (00 - 00)	72 (1 - 360)*	120 (12 - 252)*	F=40.44; P<0.01
HbA1c (%)	5.35 (0.33)	8.53 (2.56)*	8.92 (2.54)*	F=28.58; P<0.01
Average Blood Glucose (mg / dL)	107.94 (9.10)	198.35 (73.58)	209.32 (72.99)	F=28.58; P<0.01
Total testosterone level (ng / dL)	395.42 (247.85)	336.42 (111.13)	328.50 (87.28)	F=1.47; P=0.23
Symptoms of polyneuropathy (Questionnaires MNSI)	0.39 (0.4)	1.7 (1.6)*	6.0 (2.3)*†	F=93.18; P<0.01
Degree of polyneuropathy (Fuzzy score)	0.67 (0.0)	0.73 (0.2)	5.02 (2.7)* †	F=90.47; P<0.01
Oral antidiabetic / insulin / oral antidiabetic + insulin (number of patients)	-	24/0/4	15/3/10	-

Age and time since diagnosis expressed as median (minimum - maximum), while other data were expressed as mean (standard deviation). ANOVA one way for comparing the variables, with post hoc test when comparing the groups, \* =  $P < 0.05$  compared with the control group, † =  $P < 0.05$  compared with DM2; m = meters, kg = kilogram, mg = milligrams, dl = deciliter, ng = nanograms. DM2 = type 2 diabetes; DPN = Diabetic Polyneuropathy.

Table 2 Concentric, eccentric and isometric peak torques of the knee and ankle joints (N-m/ kg x 100; 60°/s).

Type of Contraction	Articular Movement	Control (N=33)	DM2 (N=31)	DPN (N=28)	
		<i>Knee Peak Torque</i>			<b>ANOVA</b>
Concentric	Flexion	81.46 (31.81)	60.39 (26.93)*	54.92 (21.55)*	F=8.17; P<0.01
	Extension	155.30 (51.13)	115.20 (47.91)*	110.04 (36.55)*	F=9.07; P<0.01
Eccentric	Flexion	167.67 (33.07)	165.83 (37.84)	157.98 (34.83)	F=0.62; P=0.53
	Extension	263.45 (74.02)	230.61 (69.66)	229.88 (68.82)	F=2.29; P=0.10
Isometric	Flexion	101.97 (32.43)	86.91 (31.42)	71.40 (31.78)*	F=6.96; P<0.01
	Extension	219.70 (55.87)	180.05 (57.50)*	167.47 (57.48)*	F=7.14; P<0.01
		<i>Ankle Peak Torque</i>			<b>Kruskal-Wallis Test</b>
Concentric	Dorsiflexion	24.63 (8.33)	27.34 (9.23)*	18.40 (7.36)*†	H=13.65; P<0.01
	Plantar Flexion	51.11 (28.21)	32.26 (15.83)	26.29 (16.79)*	H=15.92; P<0.01
Eccentric	Dorsiflexion	52.89 (11.33)	61.41 (29.49)	56.46 (22.81)	H=0.89; P=0.63
	Plantar Flexion	48.59 (17.17)	63.80 (31.99)	59.46 (33.41)	H=5.16; P=0.07
Isometric	Dorsiflexion	40.61 (11.91)	41.29 (12.78)	31.35 (14.52)*	H=7.63; P=0.02
	Plantar Flexion	115.86 (39.18)	88.06 (35.07)*	74.45 (27.21)*	H=18.11; P<0.01

Data are expressed as mean (standard deviation). Anova one-way comparing the knee peak torque variables with post hoc test when comparing the groups. \* = P <0.05 compared with the control group, † = P <0.05 compared with DM2. N-m = Newton meters, kg = kilograms. Kruskal Wallis comparing the peak torque variables of the ankle and Mann Whitney test for comparison of peak torque between groups \* = P <0.016 compared to control, † = P <0.016 compared to DM2. DM2 = type 2 diabetes; DPN= Diabetic Polyneuropathy



**Table 3. Peak torque effect size of the different types of contractions.**

Type of Contraction	Articular Movement	Control vs. DM2	Control vs. DPN	DM2 vs. DPN
<i>Effect size of knee peak torque</i>				
Concentric	Flexion	-0.71	-0.96	-0.22
	Extension	-0.80	-1.00	-0.12
Eccentric	Flexion	-0.05	-0.28	-0.21
	Extension	-0.45	-0.46	-0.01
Isometric	Flexion	-0.47	-0.95	-0.49
	Extension	-0.70	0.92	-0.21
<i>Effect size of ankle peak torque</i>				
Concentric	Dorsiflexion	0.30	-0.78	-1.06
	Plantar Flexion	-0.81	-1.04	-0.36
Eccentric	Dorsiflexion	0.38	0.20	-0.18
	Plantar Flexion	0.59	0.42	-0.13
Isometric	Dorsiflexion	0.05	-0.70	-0.72
	Plantar Flexion	-0.74	-1.21	-0.43

Negative values mean effect size in relation to the control group, or the DPN group compared to DM2. Positive values indicate an inverse difference between the groups.

Effect size insignificant (0.00 - 0.19), small (0.20 to 0.39), medium effect size (0.40- 0.79), large effect size (> 0.80). DM2 = type 2 diabetes; DPN = Diabetic Polyneuropathy

## **ANEXO II**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA FORÇA MUSCULAR CONCÊNTRICA, EXCÊNTRICA E ISOMÉTRICA EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS DO TIPO 2

**Pesquisador:** Jean Ferreira

**Área Temática:** Genética Humana:

(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais);

**Versão:** 1

**CAAE:** 33527514.3.1001.5504

**Instituição Proponente:** Departamento de Fisioterapia

**Patrocinador Principal:** Departamento de Fisioterapia

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 797.125

**Data da Relatoria:** 12/08/2014

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto de mestrado vinculado ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da UFSCar.

**Objetivo da Pesquisa:**

Do projeto:

"Objetivo Primário:

Avaliar o torque nos diferentes tipos de contração muscular (isométrico, concêntrico e excêntrico), nos movimentos de flexão/extensão do joelho e flexão plantar/dorsiflexão do tornozelo, em DM do tipo 2, com e sem neuropatia periférica.

Objetivo Secundário:

Correlacionar os dados de força e torque musculares aos níveis séricos dos fatores inflamatórios, controle glicêmico, grau de neuropatia periférica.

Os resultados também serão comparados com um grupo controle não diabético, pareados por idade, nível de atividade física, gênero e índice de massa corporal (IMC)."

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**UF:** SP

**Município:** SÃO CARLOS

**CEP:** 13.565-905

**Telefone:** (16)3351-9683

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 797.125

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O projeto e os dois TCLE's apresentados descrevem de forma coerente os benefícios, riscos e medidas adotadas para minimizar os riscos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante em seu contexto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os TCLE's apresentados satisfazem o que se espera destes documentos.

**Recomendações:**

-

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

-

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

SAO CARLOS, 19 de Setembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Ricardo Carneiro Borra**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3351-9683

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

## **ANEXO III**

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise da força muscular concêntrica, excêntrica e isométrica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2”.

O objetivo deste estudo é avaliar a força muscular dos flexores e extensores dos joelhos e tornozelos, em diabéticos com e sem neuropatia, e compará-las com um grupo controle não diabético, pareado por gênero, idade e índice de massa corporal.

### **Condições clínicas da diabetes mellitus:**

Você foi selecionado para participar deste estudo, por apresentar Diabetes Mellitus (DM) do tipo 2, a mesma foi verificada por meio de entrevista com o pesquisador, autorrelato sobre diagnóstico médico de DM e apresentação dos exames sanguíneos: teste de glicemia em jejum, hemoglobina glicada, glicemia pós-prandial.

### **Sua participação na pesquisa:**

Sua participação nesta pesquisa não é obrigatória e consistirá em fornecer informações de idade, peso, altura, preenchimento de questionários de nível de atividade física, alterações sensoriais, e uso de medicamentos. Analisaremos a força máxima dos músculos flexores/extensores dos joelhos e tornozelos, nas contrações isométrica, concêntrica e excêntrica. Para isso, utilizaremos um dinamômetro isocinético da marca Biodex system3. Também o encaminharemos a um laboratório especializado, localizado no município de São Carlos, para realização de um procedimento minimamente invasivo de punção venosa, para que sejam coletadas amostras sanguíneas. Esse procedimento será feito por técnicos de laboratórios treinados. Esclarecemos que todos os procedimentos serão feitos, sem que haja custo aos participantes da pesquisa.

### **Procedimento de avaliação da força:**

Para sua segurança, antes, durante e após essa avaliação, faremos a aferição dos dados hemodinâmicos de frequência cardíaca e pressão arterial.

Durante essa avaliação você permanecerá sentado em uma cadeira, com encosto inclinado a 85°, com cintos cruzados, que estabilizarão seu tronco e quadril. Na avaliação do joelho e tornozelo, seu membro será firmemente fixado à cadeira do dinamômetro com faixas de velcro, e o eixo de rotação do braço de alavanca do equipamento será alinhado aos eixos anatômicos de cada indivíduo. Sua força e torque muscular serão avaliados quando os movimentos de flexão/extensão forem realizados contra o braço de alavanca do equipamento, sob as diferentes contrações musculares. Solicitaremos que você realize duas contrações isométricas máximas por 5 segundos, e 5 repetições das contrações isocinéticas concêntrica e excêntricas máximas.

Entre cada modo será dado um descanso de 1min. Durante todo teste serão emitidos os seguintes estímulos verbais “atenção, prepara, coloque a sua máxima força, mantenha a força, máxima força, mantenha a força”. Como forma de estímulos visuais, permitiremos a visualização do monitor do equipamento, que mostrará os gráficos formados durante o teste.

### **Riscos da pesquisa:**

Será realizado um procedimento invasivo para a coleta de sangue, o procedimento será realizado em um laboratório do município de São Carlos, por um técnico de laboratório treinado. No entanto, os riscos de sua participação são mínimos, podendo haver uma pequena sensação de dor durante a punção venosa. Também poderá ocorrer dor muscular e cansaço após o teste de força muscular, esclarecemos que esse desconforto será transitório.

Todos os procedimentos serão realizados ou acompanhados pelo pesquisador abaixo identificado.

O pesquisador responsável esclarecerá quaisquer dúvidas a respeito dos procedimentos e da sua participação na pesquisa, antes e durante o curso da mesma. A qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento, sendo que isso não trará nenhuma penalização ou prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, sendo que, os arquivos gerados no processo de avaliação serão identificados a partir de números ou códigos.

A presente autorização é realizada em caráter gratuito, sem qualquer ônus para a UFSCar.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, para que você possa tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

---

Jean de Paula Ferreira

Fisioterapeuta CREFITO: 179337 – F

Mestrando do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia

Rodovia Washington Luiz, km 235. Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Fisioterapia.

Fone: (16) 3351-8345 ou (17) 99114-3923

---

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Plataforma Brasil, do Ministério da Saúde. Que funciona por submissão online, no site <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil>. Endereço eletrônico: [plataformabrasil@saude.gov.br](mailto:plataformabrasil@saude.gov.br).

São Carlos \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Participante da pesquisa - Nome \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

Testemunhas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **ANEXO IV**

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise da força muscular concêntrica, excêntrica e isométrica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2”.

O objetivo deste estudo é avaliar a força muscular dos flexores e extensores dos joelhos e tornozelos, em diabéticos com e sem neuropatia, e compará-las com um grupo controle não diabético, pareado por gênero, idade e índice de massa corporal.

### **Ausência de diabetes mellitus:**

Você foi selecionado para participar deste estudo, por não apresentar Diabetes Mellitus, ou qualquer alteração de controle glicêmico que caracterize os sinais e sintomas da diabetes mellitus, essa condição de saúde foi verificada por meio de entrevista com o pesquisador, questionários de autorrelato e testes glicemia em jejum.

### **Sua participação na pesquisa:**

Sua participação nesta pesquisa não é obrigatória e consistirá em fornecer informações de idade, peso, altura, preenchimento de questionários de nível de atividade física, alterações sensoriais, e uso de medicamentos. Analisaremos a força máxima dos músculos flexores/extensores dos joelhos e tornozelos, nas contrações isométrica, concêntrica e excêntrica. Para isso, utilizaremos um dinamômetro isocinético da marca Biodex system3. Também o encaminharemos a um laboratório especializado, localizado no município de São Carlos, para realização de um procedimento minimamente invasivo de punção venosa, para que sejam coletadas amostras sanguíneas. Esse procedimento será feito por técnicos de laboratórios treinados. Esclarecemos que todos os procedimentos serão feitos, sem que haja custo aos participantes da pesquisa.

### **Procedimento de avaliação da força:**

Para sua segurança, antes, durante e após essa avaliação, faremos a aferição dos dados hemodinâmicos de frequência cardíaca e pressão arterial.

Durante essa avaliação você permanecerá sentado em uma cadeira, com encosto inclinado a 85°, com cintos cruzados, que estabilizarão seu tronco e quadril. Na avaliação do joelho e tornozelo, seu membro será firmemente fixado à cadeira do dinamômetro com faixas de velcro, e o eixo de rotação do braço de alavanca do equipamento será alinhado aos eixos anatômicos de cada indivíduo. Sua força e torque muscular serão avaliados quando os movimentos de flexão/extensão forem realizados contra o braço de alavanca do equipamento, sob as diferentes contrações musculares. Solicitaremos que você realize duas contrações isométricas máximas por 5 segundos, e 5 repetições das contrações isocinéticas concêntrica e excêntricas máximas.

Entre cada modo será dado um descanso de 1min. Durante todo teste serão emitidos os seguintes estímulos verbais “atenção, prepara, coloque a sua máxima força, mantenha a força, máxima força, mantenha a força”. Como forma de estímulos visuais, permitiremos a visualização do monitor do equipamento, que mostrará os gráficos formados durante o teste.

### **Riscos da pesquisa:**

Será realizado um procedimento invasivo para a coleta de sangue, o procedimento será realizado em um laboratório do município de São Carlos, por um técnico de laboratório treinado. No entanto, os riscos de sua participação são mínimos, podendo haver uma pequena sensação de dor durante a punção venosa. Também poderá ocorrer dor muscular e cansaço após o teste de força muscular, esclarecemos que esse desconforto será transitório.

Todos os procedimentos serão realizados ou acompanhados pelo pesquisador abaixo identificado.

O pesquisador responsável esclarecerá quaisquer dúvidas a respeito dos procedimentos e da sua participação na pesquisa, antes e durante o curso da mesma. A qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento, sendo que isso não trará nenhuma penalização ou prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, sendo que, os arquivos gerados no processo de avaliação serão identificados a partir de números ou códigos.

A presente autorização é realizada em caráter gratuito, sem qualquer ônus para a UFSCar.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, para que você possa tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

---

Jean de Paula Ferreira

Fisioterapeuta CREFITO: 179337 – F

Mestrando do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia

Rodovia Washington Luiz, km 235. Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Fisioterapia.

Fone: (16) 3351-8345 ou (17) 99114-3923

---

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Plataforma Brasil, do Ministério da Saúde. Que funciona por submissão online, no site <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil>. Endereço eletrônico: [plataformabrasil@saude.gov.br](mailto:plataformabrasil@saude.gov.br).

São Carlos \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Participante da pesquisa - Nome \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

Testemunhas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **ANEXO V**

Data:

Identificação:

## PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

AVALIADOR: \_\_\_\_\_

### Dados Pessoais e do Diabetes

1. Nome: \_\_\_\_\_

2. email: \_\_\_\_\_

3. Endereço: \_\_\_\_\_

4. Telefones: casa: \_\_\_\_\_  
celular: \_\_\_\_\_

5. Idade: \_\_\_\_\_ 6. data nasc: \_\_\_\_\_ 7. Sexo: \_\_\_\_\_ 8. Massa: \_\_\_\_\_ 9. Estatura: \_\_\_\_\_ 10. IMC: \_\_\_\_\_

11. Ativo: ( ) sim ( ) não Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ meses

12. Tipo: ( ) 1 ( ) 2

13. Tempo (diagnóstico clínico): \_\_\_\_\_ 14. Última glicemia: \_\_\_\_\_ 15. última hemoglobina glicada: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ (há \_\_\_\_\_ meses)

16. Medicamentos em uso atualmente: \_\_\_\_\_

17. Complicações : retinopatia ( ) nefropatia ( )

18. Grupo: GC ( ) GD ( ) GDN ( )

19. Outras Doenças: \_\_\_\_\_

### I) *Michigan Neuropahty Screening Instrument*

TOTAL: \_\_\_\_\_/13 pontos

#### 1.1- Características da Neuropatia:

1. Sente suas pernas ou pés adormecidos? ( ) sim ( ) não

2. Já sentiu uma dor em queimação nas suas pernas ou pés? ( ) sim ( ) não

3. Seus pés são muito sensíveis ao toque? ( ) sim ( ) não

4. Você sente câibras musculares nas pernas ou pés? ( ) sim ( ) não

5. Já sentiu agulhadas nas pernas ou pés? ( ) sim ( ) não

6. Dói ou incomoda quando o lençol toca sua pele? ( ) sim ( ) não

7. Sente formigamento nas pernas ou pés? ( ) sim ( ) não

8. Seus sintomas pioram à noite? ( ) sim ( ) não

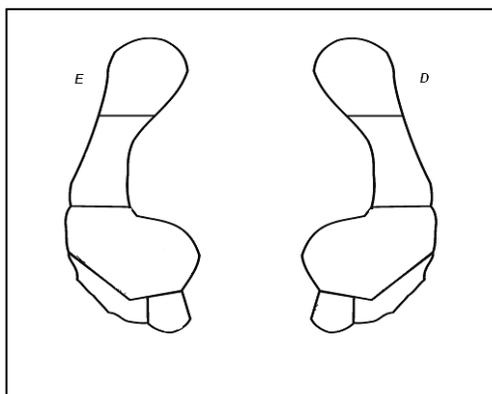
9. Seus sintomas pioram com o repouso? ( ) sim ( ) não

10. Suas pernas e pés doem quando você anda? ( ) sim ( ) não
11. Consegue sentir seus pés enquanto caminha? ( ) sim ( ) não
12. Já teve alguma ferida aberta nos pés? ( ) sim ( ) não onde?
13. A pele de seus pés é tão seca a ponto de rachar? ( ) sim ( ) não
14. Seu médico já lhe informou que você tem neuropatia diabética? ( ) sim ( ) não
15. Já sofreu alguma amputação? ( ) sim ( ) não local: \_\_\_\_\_

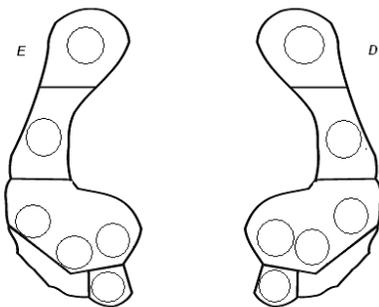
I) **MNSI Form (Parte)**

1. **Aparência dos pés:**

- a. Deformidades:
- Dedos em garra lado: ( )
  - dedos em martelo lado: ( )
  - Hálux valgo lado: ( )
  - pé plano lado: ( )
  - pé cavo lado: ( )
- outros:
- b. Úlceras
  - c. Calos
  - d. Rachaduras



II) **AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE SOMATOSSENSORIAL**



- pressionar o monofilamento 10g/ 5,07log 3 vezes em cada região e perguntar ao paciente se sentiu e onde sentiu.

- marcar dentro do círculo:  
S: sentiu  
N: não sentiu

III) **Sensibilidade vibratória (assinalar X):**

	Presente <10s - 1	Diminuído >10s - 2	Ausente - 3
D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>