



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**TESE DE DOUTORADO**

**Efeitos de Dieta e Exercício sobre a Função Endotelial e Risco Cardiovascular em  
Pacientes com Síndrome Metabólica: Ensaio Clínico Randomizado**

**Aluna: Beatriz Graeff Santos Seligman**

**Professoras Orientadoras:**

**Dra. Nadine Clausell e Dra. Carisi Polanczyk**

**Porto Alegre, Novembro de 2009.**

## **Agradecimentos**

Este trabalho foi feito em um momento em que já tenho muito tempo de atividade profissional e acadêmica, e mesmo em uma idade em que algumas pessoas já estão se aposentando. Isso ocorreu por razões diversas que não cabem aqui. Mas cabe dizer que foi realizado com o mesmo entusiasmo do tempo de monitora de fisiologia, de residente em Medicina Interna, dos primeiros anos como professora no Hospital de Clínicas. E para concretizá-lo, contei com muita ajuda, e não sei se todos os agradecimentos são suficientes.

Gostaria de agradecer ao Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela seriedade e pelo respeito à pesquisa, pelo acolhimento, pela verdadeira parceria que propiciou. Agradeço em especial ao Dr Jorge Pinto Ribeiro e ao Dr Luis Eduardo Paim Rohde pela disponibilização do Laboratório de Fisiologia do Exercício e do ecocardiógrafo, e por terem feito esforços conjuntos para que os pacientes pudessem realizar as intervenções necessárias em tempo hábil na fase de arrolamento, mantendo-se vinculados e iniciando a intervenção. Isso foi fundamental para que as perdas, tão comuns em intervenções deste tipo, fossem apenas as inerentes.

Aprendi muito com o Serviço de Cardiologia no valor que dá à pesquisa, e a compreensão de que ela é paralela, nem prioritária nem concorrente com a assistência, e o esforço para que seja viabilizada sem que o preço pago seja prejuízo assistencial foi um aprendizado tão grande quanto o próprio doutorado. Uma atitude de pesquisa a ser respeitada, simplesmente, em que todos ganham. Agradeço à Dra Leticia Weiss Ribeiro, Dra Angela Barreto Santiago Santos, Dr Mauricio Junges, Dr Leandro Becker Quintana, Dr Murilo Foppa e, em especial, à Dra Andréia Biolo. Aos meus colegas do Serviço de Medicina Interna pelo estímulo e pela dimensão ética que sempre

mantiveram. Agradeço muito especialmente aos educadores físicos André Lopes e Paulo Sehl, que em um período de dois anos ficaram realizando o programa de treinamento físico três vezes por semana, entusiasmados, competentes e parceiros. E às agora médicas Dra Gabriela Nicolaidis e Laisa Bonzanini, estudantes de graduação que acompanharam todo esse projeto, e aos alunos Bruno Schneider de Araujo e Adriana Macari. Um agradecimento especial à querida Beatriz Ferreira Pinto Machado, que tornou o guia das recomendações alimentares um projeto graficamente agradável, com muita competência.

Ao Grupo de Pesquisa e PósGraduação do HCPA, que viabilizou as etapas básicas deste trabalho, em especial à sua funcionária Marta Dotto, tão gentil e profissional nos momentos em que as verbas para os exames laboratoriais findavam. E à competente e agradável supervisão estatística da professora Suzy Camey.

Agradeço muito aos pacientes que entraram junto neste projeto, entusiasmados, cooperativos. Também aos meus outros pacientes e aos alunos, que durante dois anos permaneceram fiéis e puderam compreender o quanto o compromisso com esse trabalho inevitavelmente traria em redução de disponibilidade.

À Dra Carisi Polanczyk, que pode ser descrita em uma única palavra: impecável, e isso diz tudo. E não há como conseguir agradecer de forma suficiente à Dra Nadine Clausell, amiga às vezes um pouco sanguínea desde os tempos da residência em Medicina Interna, na época em que éramos Chefes dos Residentes do querido professor José Baldi, que formou uma geração de médicos buscando a excelência. A Nadine como coordenadora do GPPG, a Nadine como pessoa refinada, com olhar único de pesquisadora, a Nadine como pessoa que respeita as divergências científicas, e acho que a palavra que integra tudo é essa, a do respeito e seriedade. Seriedade científica, informalidade com profundidade técnica, entusiasmo. E à Universidade Federal do Rio

Grande do Sul, por tudo em minha formação, bem como ao portal Periódicos CAPES, pela grande ação de inclusão que representou, viabilizando o acesso ao conhecimento independente de condições financeiras.

Agradeço a toda minha família, à Lena, ao César, que me apresentou a fisiologia e uma atitude de estudar com gosto, tão fundamentais. E por fim, aos meus, ao Renato e ao Gustavo, por tudo. Pela caminhada junto, pela força que têm, pelo que vamos aprendendo juntos, por aquilo que o Chico Buarque chamou de tempo da delicadeza, que se perde sem querer quando o tempo contingenciado vai cortando os outros, mas que eles souberam com tanto carinho ficar ao lado, pelo amor.

E termino na memória de meus pais, Leda e Glauco, que com muita simplicidade me ensinaram que o valor verdadeiro é intrínseco e inerente ao ser humano, mas o sentido da existência tem que ser buscado sempre fora de si próprio.

## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	2
INTRODUÇÃO .....	3
<i>Função endotelial e risco cardiovascular</i> .....	4
<i>Disfunção endotelial e Resistência à Insulina</i> .....	7
<i>Síndrome Metabólica e Intervenções em Estilo de Vida</i> .....	10
<i>Síndrome Metabólica, Exercício e Função Endotelial</i> .....	15
RACIONAL PARA ESTE ESTUDO .....	20
REFERÊNCIAS.....	21
ARTIGO EM INGLÊS.....	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	68
ANEXO I – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	71
ENCARTE 1 .....	75
<i>Recomendações Pragmáticas Alimentares e de Estilo de Vida</i> .....	75

## Abreviaturas

ON Óxido Nítrico

PCR Proteína C reativa

SM Síndrome Metabólica

VdFM Vasodilatação Fluxo-mediada

IMC Índice de Massa Corporal

## INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) representa um agregado de fatores de risco metabólicos e cardiovasculares, associados a excesso de gordura visceral e resistência à insulina, que ocorrem com mais frequência de forma associada. [1] A SM parece promover de forma direta o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica[2], além de ser considerada o elemento precursor do diabetes melito tipo 2. A dislipidemia aterogênica (redução do HDL, elevação de partículas LDL menores e mais aterogênicas, elevação dos triglicerídeos e da apolipoproteína B (apoB), pressão arterial elevada, hiperglicemia e obesidade, especialmente de forma central, manifestam-se associadas a um estado de disfunção do endotélio, pró-trombótico e pró-inflamatório[3]. Estando diretamente relacionada à obesidade, face ao estilo de vida sedentário a SM pode ser considerada uma questão de saúde pública. A importância de identificar pacientes que apresentem síndrome metabólica reside na oportunidade de desenvolver medidas preventivas de forma a reverter um quadro que quando presente representa um risco cardiovascular superior à soma de seus fatores isoladamente. Pacientes com SM apresentam um risco dobrado de desenvolver doença cardiovascular em 5 ou 10 anos, quando comparados a indivíduos pareados que não apresentem SM, e o risco de desenvolver diabetes tipo 2 ao longo da vida é ainda superior. Critérios diagnósticos tem sido criados, com diferentes enfoques, variando em relação ao critério para a resistência insulínica ou obesidade e gordura visceral[4]. De fato, o nível que define obesidade abdominal (marcador fenotípico da resistência à insulina) é amplo, e os limiares definidos variam entre as diferentes etnias. A Organização Mundial da Saúde identifica 2 níveis de obesidade abdominal em europeus e seus descendentes:

cintura  $\geq 94$  cm em homens e  $\geq 80$  em mulheres, mas este risco é multiplicado quando os pontos de corte sobem para valores de 102 cm ou mais para homens e 88 cm para mulheres, e diferente em americanos, asiáticos ou populações indígenas [1]. Na ausência de uma definição brasileira padronizada, torna-se útil a evidência fornecida por um estudo de coorte em 589 indivíduos em Porto Alegre acompanhados durante uma média de 5,5 anos que apontou os níveis de cintura mais preditivos para hipertensão incidente:  $\geq 80$  cm em mulheres e  $\geq 87$  cm em homens[5]. Um estudo transversal realizado na Bahia avaliando a associação entre o Escore de Risco Framingham e medida da cintura, mostrou pontos de corte de 86 cm em mulheres[6]. Em uma tentativa de harmonizar os conceitos de cintura aumentada, que tem na população americana pontos de corte muito maiores, uma reunião conjunta da American Heart Association com a International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute e outras entidades médicas lançou uma declaração conjunta em que o índice de cintura aumentado é parte obrigatória da definição de SM, mas aceitando que limiares específicos para cada população ou diferentes países sejam definidos[1]. Indivíduos que apresentem qualquer três de 5 parâmetros recebam o diagnóstico de SM. Os parâmetros são: cintura aumentada conforme critérios locais, hipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/dL ou tratamento farmacológico para hipertrigliceridemia), HDL baixo ( $\leq 40$  mg/dL em homens e  $\geq 50$  mg/dL em mulheres), elevação de pressão arterial (sistólica  $\geq 130$  e/ou diastólica  $\geq 85$  mmHg e hiperglicemia (glicose  $\geq 100$  mg/dL ou diabetes melito)[1].

### Função Endotelial e Risco Cardiovascular

A disfunção endotelial é caracterizada por dano na vasodilatação endotélio-dependente e por um estado de alteração no perfil endotelial, ativado por inflamação,



proliferação e aumento de coagulação, todas etapas envolvidas na progressão de doença aterosclerótica. O endotélio, originalmente considerado como uma simples barreira física entre o sangue e a parede vascular, é atualmente reconhecido como o componente mais importante na manutenção do equilíbrio vascular, atuando como o sítio de manutenção do fenótipo anticoagulante, fibrinolítico e antiplaquetário das células vasculares. Sua ação como liberador de substâncias dilatadoras ou constritoras permite que seja considerado um órgão parácrino e endócrino complexo [7]. A perda do balanço endotelial entre vasoconstrição e vasodilatação inicia inúmeros processos – permeabilização endotelial, agregação plaquetária, adesão de leucócitos e produção de citocinas, todos envolvidos na aterogênese [8]. A avaliação da função endotelial foi inicialmente limitada pela natureza invasiva de sua aferição[9]. Em 1992 Celermajer e colaboradores desenvolveram uma técnica não invasiva para sua avaliação, a aferição da vasodilatação fluxo-mediada (VdFM)[10]. Essa técnica avalia o diâmetro da artéria braquial antes e depois de isquemia induzida no antebraço. Um manguito aneróide é inflado na porção distal ou proximal do braço, e a VdFM é expressa pela porcentagem de aumento do diâmetro da artéria braquial após o final da isquemia. Essa vasodilatação é mediada pela liberação endotelial de óxido nítrico (ON), em resposta ao cisalhamento da parede arterial (“shear stress”). A VdFM reflete a regulação endotelial do tônus e diâmetro vascular mediada através do ON. A introdução desta técnica possibilitou a aferição da função endotelial de forma não-invasiva. Face ao papel pivotal da disfunção endotelial nas fases precoces da aterosclerose[11], seu uso tornou possível acessar estratificação de risco e benefício de intervenções terapêuticas tendo o alvo na função endotelial. A associação entre a VdFM com doença cardiovascular e fatores de risco a partir de então foi evidenciada[12-15].

Posteriormente, o valor prognóstico da função endotelial mensurada ficou claro - VdFM diminuído foi preditivo de eventos cardiovasculares em populações de risco[16, 17], preditivo de eventos vasculares em cirurgias vasculares[16, 17] e vários cenários clínicos de doença vascular [18]. Nestes estudos, a disfunção endotelial foi preditiva de risco cardiovascular, como morte, infarto, angina instável, revascularização e acidente vascular cerebral, após controle para os demais fatores de risco. Além disso, estudos sugerem que a função endotelial avaliada de forma não invasiva na artéria braquial tem correlação direta com a função nas artérias coronarianas de condução e de resistência, reguladores do fluxo coronariano e com implicações na patogênese da cardiopatia isquêmica[19].

Em indivíduos com doença coronariana ou cardiovascular estabelecida ou apenas com fatores de risco, as evidências demonstram que a disfunção endotelial é preditiva independente de progressão ou surgimento de eventos, em populações diferentes e com avaliações diretas ou indiretas da função endotelial[18, 20]. Modena[17] demonstrou em mulheres pós-menopausa com diagnóstico recente de hipertensão que o risco em mulheres que persistiam com VdFM diminuída após os primeiros seis meses de tratamento era maior em 5 anos, quando comparado às que normalizavam, iniciando o uso da vasodilatação endotélio-dependente como ferramenta na avaliação de resposta a intervenções. Em pacientes com vasculopatia periférica, a VdFM avaliada por ultrassom antes de cirurgia vascular eletiva foi preditiva de independente de eventos nos primeiros 30 dias pós-operatórios. E, após um seguimento médio de 1,2 anos, persistia sendo preditivo independente, a despeito das alterações agudas de liberação simpática e balanço hídrico da cirurgia não estarem mais presentes. Esta evidência ajudou a mostrar a sensibilidade aumentada e o valor preditivo negativo (>90%) da avaliação não invasiva da VdFM em artéria braquial[16].

De uma maneira geral, a avaliação clínica da função endotelial permitiu o avanço nos entendimentos mais profundos dos mecanismos fisiopatológicos da doença arterial, bem como permite a detecção precoce da doença, quantificação de risco, e é muito atraente para a avaliação da resposta a intervenções que visam prevenir a progressão da doença ou redução de eventos [21].

### Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina

A disfunção endotelial associada à resistência à insulina precede o surgimento de hiperglicemia manifesta e o status de diabetes tipo 2, por mecanismos que ainda estão sendo desvendados[21].

O aumento do risco cardiovascular associado à SM foi comprovado em uma coorte de mulheres saudáveis acompanhadas durante 13 anos em média. A presença de SM estava associada a um risco de 62% de desenvolvimento de doença arterial periférica. Quando marcadores de inflamação e de dano endotelial eram agregados à análise, o efeito da SM era atenuado, sugerindo que a aterogênese na SM seja grandemente mediada pelos efeitos de inflamação acelerada e disfunção endotelial [22]. Para desvendar melhor o prognóstico desta associação, dados de um estudo de coorte em populações de diferentes etnias acompanhadas por mais de 7 anos identificou SM como preditiva independente de eventos cardiovasculares incidentes, assim como disfunção endotelial por vasodilatação fluxo-mediada (VdFM) em artéria braquial. Indivíduos em que a disfunção endotelial estava associada à SM apresentaram um risco cardiovascular superior aos que tivessem um ou outro isoladamente (Razão de Chances Ajustada de 2.6, IC95% 1.14-5.92)[23]. Em pacientes com cardiopatia isquêmica, a persistência de disfunção endotelial medida através da VdFM, mais do que seus valores absolutos, tem valor prognóstico[20].

Na interação entre disfunção endotelial e SM, estão ligados estilo de vida sedentário, fatores genéticos e a obesidade. O tecido adiposo tem sido recentemente reconhecido como elemento endócrino, parácrino e regulador de interações na ativação de inflamação. Atua não só como local de ações do endotélio, mas como agente ativo na regulação do balanço energético, indutor de resistência à insulina através de sinais ainda não completamente desvendados, via mediação por adipocinas que secretam mediadores de inflamação, entre outros mecanismos. Assim, na SM o componente primário de obesidade, principalmente visceral, é não apenas um marcador fenotípico da resistência à insulina, mas também um provável elemento chave em sua perpetuação e na interação com o balanço vasodilatador ou vasoconstritor do endotélio e o estado de inflamação desencadeado [24]. Nestas ações, possivelmente são mediadores ou desencadeantes a hiperglicemia, ácidos graxos livres, adiponectina, leptina, resistina, e visfatina, a proteína-ligadora do retinol (RBP-4), produzida no tecido adiposo com resistência à insulina, predominantemente visceral. Receptores para proteínas como a apelina, presentes em vários tecidos, modulando ações fisiológicas como a contratilidade cardíaca, pressão arterial, angiogênese e apetite, liberando ON através do endotélio, reduzindo níveis de glicose e melhorando sua captação periférica tem também sido descobertos [25]. Este estado inflamatório da resistência à insulina associado à disfunção endotelial com modulação através do tecido adiposo tem envolvimento de aspectos da dieta e exercício físico ainda sendo elucidados [26-28]. Há também evidências que o Sistema Nervoso Central seja um órgão insulino-sensível, pelo menos parcialmente. Há transportadores de glicose sensíveis à insulina em algumas áreas cerebrais, diferente do que até então se sabia. Além disso, a inibição central da ação da insulina em diferentes pontos do cérebro leva à hiperfagia e obesidade exógena,

sugerindo que mecanismos centrais possam estar envolvidos na resistência à insulina[29].

Embora o componente inflamatório seja considerado um elo entre as ações do endotélio e a inflamação nos estados de resistência à insulina[30], um estudo de casos e controles aninhado a coorte para avaliar diabetes tipo 2 incidente mostrou que o risco atribuível à elevação nos níveis de Proteína C reativa (PCR) é heterogênea, sendo grandemente confundida pela obesidade [24]. Estes dados reforçam a necessidade de avaliar a perda ponderal e redução de cintura como desfechos importantes em intervenções na SM, ou pelo menos de ajustar os desfechos para este componente. A associação entre a VdFM da artéria braquial e obesidade foi demonstrada em 216 obesos mórbidos ( 71 % com IMC superior a 40 e 31% com IMC superior a 50) consecutivos. A vasodilatação endotélio-dependente estava significativamente reduzida no tercil superior comparado com o inferior (VdFM  $6,5 \pm 4,6\%$  VS  $9,8 \pm 4,8$ ,  $p < 0,001$ ). Na análise multivariada, o peso foi um preditivo independente para a VdFM, além do gênero, sugerindo que o risco cardiovascular aumenta diretamente com os graus de obesidade e enfatizando a importância de intervenções para sua redução[31].

Em um estudo transversal que buscava avaliar a possível associação entre anormalidades vasculares e a SM, foram aferidos a VdFM em artéria braquial, a velocidade da onda de pulso carotídeo-femural (pulse wave velocity PWV) e o índice radial (radial augmentation index AIX). Foram avaliados 77 indivíduos a risco para SM e 50 controles normais, todos com média de 50 anos. A VdFM foi significativamente menor nos indivíduos com fatores da SM presente ( $p < 0,05$ ), e a PWV maior ( $p < 0,001$ ). Estes dois marcadores vasculares foram significativamente afetados pelo número de componentes da SM presente ( $p < 0,05$ ). A PWV era afetada exclusivamente pela pressão

arterial, enquanto que a VdFM era afetada pela pressão arterial e pela glicemia de jejum[32].

Estudos moleculares, celulares, fisiológicos e clínicos embasam a hipótese de que as relações recíprocas entre a resistência à insulina e a disfunção endotelial fornecem mecanismos fisiopatológicos para a interface entre o equilíbrio metabólico e cardiovascular agregados na SM, e embasam o uso da disfunção endotelial como alvo da intervenção além da sensibilidade à insulina e seu metabolismo correlacionado.

### Síndrome Metabólica e Intervenções em Estilo de Vida

As estratégias envolvendo modificação em estilo de vida (MEV) na forma de restrição calórica e aumento de atividade física são as mais efetivas para tratamento da SM. Estes dados ficaram claramente demonstrados no Diabetes Prevention Program, onde intervenções com dieta e exercício (em torno de 150 minutos semanais de caminhada rápida) em indivíduos com SM associadas a perda de 5-7% do peso, mantidas por cerca de três anos, reduziu o risco de diabetes tipo 2 em 58%[33]. As medidas de estilo de vida foram duas vezes superiores ao metformin (redução de 31% na incidência de diabetes tipo 2). Estes resultados foram semelhantes aos do Finnish Prevention Program[34], e se mantém no seguimento de 3,9 anos após o término do estudo[35]. Um estudo nesta coorte avaliando parâmetros de inflamação (PCR e Interleucina-6) mostrou redução em ambos após um ano da intervenção. Para a redução da inflamação, foram preditivos a ingesta aumentada de fibras e a intensidade (moderado a vigoroso) do exercício, e não o tempo total, e se mantiveram fortemente associados mesmo quando controlados para o IMC basal ou a redução do IMC. Não houve associação com ingesta de carboidratos ou gorduras[36].

O efeito isolado da dieta na VdFM foi avaliado em um ensaio clínico aberto em obesos (18-50 anos) saudáveis, submetidos a dieta hipocalórica pobre em gorduras com orlistat. Após um período de 12 semanas, embora a perda de peso, parâmetros antropométricos, leptina, LDL e colesterol total tenham diminuído significativamente, não houve mudança na VdFM ou da pressão arterial com a intervenção[37]. Este estudo, embora não tenha incluído pacientes com SM e tenha algumas ponderações metodológicas, permite levantar a questão do impacto da dieta isoladamente sobre a função endotelial, ou da dieta isoladamente sobre o risco cardiovascular. Esse achado difere de uma intervenção semelhante em 41 homens obesos sem SM (IMC>30, idade de 18-65 anos), submetidos durante 8 semanas a uma dieta muito hipocalórica (800 calorias totais ao dia). Houve redução ponderal significativa, melhora da VdFM e redução da gordura epicárdica avaliada por ressonância nuclear magnética[38-40].

A relação entre macronutrientes e função endotelial tem sido investigada em intervenções curtas, com grande variabilidade de resultados. Há intervenções avaliando se a liberação pós-prandial de ácidos graxos livres seria ligada a maior resistência insulínica em indivíduos com SM, e se dieta hipocalórica ou exercício poderiam modificar este perfil. Uma intervenção em indivíduos idosos obesos com síndrome metabólica randomizados para dieta hipocalórica ou eucalórica e exercício aeróbico intenso avaliou diretamente a sensibilidade à insulina e a liberação de ácidos graxos livres. Não houve diferença entre as dietas, e o *turnover* de ácidos graxos livres melhorou com a melhora da sensibilidade à insulina nos dois grupos, decorrente do exercício, embora o grupo da dieta hipocalórica tenha perdido mais peso[41]. A redução da ingesta calórica e a manutenção de atividade física regular são considerados elementos mandatórios em qualquer intervenção em indivíduos com SM[42]. Mas o conjunto de dados apresentados até o momento demonstra que as respostas metabólicas

e vasculares a intervenções em estilo de vida na SM tem relação com o peso, mas não são exclusivamente relacionadas a perda ponderal, mantendo em aberto a questão sobre o perfil de dieta e exercício cardioprotetores a ser prescritos.

Há uma preocupação importante em avaliar qual padrão de dieta é mais efetivo na reversão da SM, e a implicação de que um aumento de fibras e uma diminuição na ingestão de gorduras saturadas ou um padrão “mediterrâneo” ou prudente, caracterizado por uma ingestão aumentada de vegetais, verduras, frutas, nozes, azeite de oliva associados a redução de carne vermelha e lácteos com gordura integral[43]. O hábito de consumir porções amplas tem sido pouco avaliado em estudos de coorte. Em estudos experimentais, pratos cheios tendem a aumentar o ganho energético na refeição, sem aumento de saciedade ou compensação em refeições posteriores[44]. Em indivíduos saudáveis, a ingestão de gordura diminui a VdFM [45], e este efeito é revertido com exercício aeróbico. Entretanto, no Nurses Health Study, mais de 82000 mulheres foram acompanhadas e responderam a questionários alimentares, e a ingestão de gordura ou proteínas associadas a baixo teor de açúcares teve menor mortalidade cardiovascular[46]. A dieta mediterrânea foi associada a diminuição de risco [47] embora o teor de gordura associado ao consumo amplo de azeite de oliva ou lácteos represente um paradoxo, tanto pelo valor energético como pelo fato de após a ingestão de gorduras a VdFM reduza. Por outro lado, o Lyon Diet Heart study mostrou redução de risco cardiovascular associada ao azeite de oliva, rico em Omega-3. Como não houve diferença nos níveis de colesterol nos grupos, a redução de risco foi atribuída predominantemente ao azeite de oliva Estes achados foram posteriormente confirmados em outros estudos prospectivos – redução de risco com consumo maior de peixes, frutas, vegetais e azeite de oliva sem restrição[48, 49]. Tentando responder a essa pergunta, foi realizado um experimento avaliando a resposta pós-prandial do endotélio a



tipos diferentes de gordura. Dez homens saudáveis não obesos submetidos a dieta pobre em gorduras com 800 calorias receberam um teor alto de gordura (50g), dividida entre azeite de oliva (isolado, agregado a vitaminas ou a antioxidantes), óleo de canola ou salmão. Ao contrário da hipótese dos pesquisadores, houve redução da VdFM avaliada no período pós-prandial apenas no grupo que consumiu azeite de oliva, quando comparado ao salmão ou óleo de canola, associada a aumento dos triglicéridos pós-prandiais[50]. A generalização destes dados para o contexto clínico e epidemiológico fica restrita. Tyldum e cols compararam em voluntários normais a resposta da vasodilatação endotélio-dependente à lipemia pós prandial quando precedida por intensidades diferentes de exercício. Estudos prévios demonstravam que a diminuição da VdFM associada a ingestão de gordura poderia ser revertida com exercício aeróbico. Os autores avaliaram em voluntários saudáveis se o exercício poderia prevenir a diminuição da VdFM induzida pela lipemia pós prandial. No grupo que realizou exercício aeróbico de alta intensidade, embora a lipemia tenha sido idêntica ao grupo repouso ou moderada intensidade, não houve diminuição da VdFM.[51].

A comparação entre alto ou baixo teor de açúcar na dieta tem sido colocada mais recentemente. Hiperglicemia pós-prandial tem sido associada a maior risco cardiovascular em diabéticos e não diabéticos[52, 53]. Por outro lado, um estudo realizado em 12 voluntários com SM mostrou que uma dieta rica em carboidratos e com alto teor de fibras melhorou a VdFM isoladamente [54], bem como em indivíduos normais comparado com maior teor de gordura [55]. O consumo de açúcares refinados de absorção rápida é parte crescente da dieta ocidental, e níveis elevados também tem sido relacionados a maior risco cardiovascular[56, 57] [58]. Em voluntários saudáveis obesos não diabéticos, a ingestão de açúcares de absorção rápida com alto teor glicêmico diminuiu a VdFM de forma significativa, diferentemente de carboidratos

complexos[59]. Esta disfunção endotelial induzida por hiperglicemia, em outro experimento em voluntários saudáveis, foi prevenida por uma única sessão de exercício aeróbico[60]. A busca da dieta perfeita anti-inflamatória e protetora reforça também a noção de que intervenções em estilo de vida são, antes de tudo, comportamentais, e questões metodológicas potenciais surgem quando intervenções de curto prazo em indivíduos saudáveis são transcritas para a realidade cotidiana em outras populações [61].

A comparação entre dietas com macronutrientes variados parece ter sido esclarecida em um grande ensaio clínico em 2009 que acompanhou durante 2 anos 811 indivíduos obesos e com sobrepeso, com e sem diabetes ou doença cardiovascular, trabalhadores de uma fábrica subterrânea, com intensa motivação, entrevista com as esposas, treinamento com nutricionistas e em um cenário em que as duas principais refeições do dia eram realizadas no local de trabalho. Não houve diferença em relação à perda ponderal e de cintura, todas as intervenções foram igualmente efetivas, independente do tipo de macronutrientes utilizado, a taxa de ganho de peso após o primeiro ano foi idêntica, e o grande determinante da eficácia das intervenções foi o comparecimento às consultas[62]. Não há seguimento para avaliação de desfechos cardiovasculares nem houve aferição da função endotelial.

Esposito avaliou a resposta de 180 indivíduos com SM, com e sem diabetes, à dieta mediterrânea associada a intenso aconselhamento nutricional e comportamental comparada com controles normais. O desfecho principal foi função endotelial avaliada através de um escore que junta a resposta à infusão de L-arginina os níveis pressóricos. Não houve intervenção com exercício físico. Após dois anos, o grupo da dieta mediterrânea apresentou melhora de marcadores inflamatórios, da sensibilidade à insulina e da vasodilatação endotélio-dependente [63].

## Síndrome Metabólica, Exercício e Função Endotelial

O exercício físico regular retarda a disfunção endotelial associada ao envelhecimento [64, 65] e tem efeito protetor na presença de doença aterosclerótica[66], insuficiência cardíaca[67-71], na resistência à insulina[72, 73] e na aterosclerose da pós-menopausa[74]. Há aumento do fluxo sanguíneo para os membros exercitados e para o miocárdio. Este aumento do fluxo aumenta o stress de cisalhamento (*shear stress*) e, com função endotelial normal, produz vasodilatação. A elevação de fluxo associada ao exercício regular é associada a um aumento adaptativo na síntese e liberação de ON. Sugere-se que esse ciclo possa acarretar mudanças estruturais na vasculatura além da área exercitada, mas há controvérsias[75-82]. Além disso, o exercício regular pode melhorar a função endotelial por mudanças em outros fatores de risco[41, 83-87].

Vários estudos[88] têm avaliado os efeitos do exercício sobre a função endotelial em indivíduos com SM ou obesidade. Os resultados são variados de acordo com as populações estudadas: gêneros, presença de fatores de confusão, como história familiar de diabetes ou doença vascular, graus de obesidade, graus variados de tolerância à glicose e diferenças nas intervenções ou se são experimentais[89-95]. Além disso, os resultados variam com o tipo de exercício (aeróbico ou resistido, assistido ou recomendado, por exemplo). Uma metanálise da Cochrane tentando avaliar efeitos do exercício em obesos com e sem SM avaliou 43 estudos incluindo 3476 participantes, com dificuldades pelo alto grau de heterogeneidade, mostrou que o exercício sem dieta foi associado a menor perda ponderal, redução leve de pressão diastólica e da glicemia. Exercício combinado a dieta foi associado a maior perda ponderal, mais intensa quanto maior a intensidade do exercício[96]. Outra revisão avaliando intervenções em estilo de vida para a prevenção do diabetes tipo 2 (igualmente heterogênea) mostrou que dieta e exercício associados em indivíduos de alto risco podem diminuir a incidência de DM2,

mas nenhum estudo mostrou exercício isoladamente reduzindo o risco, e houve com a intervenção conjunta redução leve porém significativa nos lípides. É concluído que há carência de intervenções tendo como alvo dados além de desfechos antropométricos ou laboratoriais simples, sendo necessários estudos que avaliem desfechos cardiovasculares e de qualidade de vida[97]. Também em 2009 a metanálise avaliando a eficácia de intervenções para manutenção da atividade física foi inconclusiva devido a heterogeneidade e problemas metodológicos nos estudos avaliados[98].

Discussões focando a importância do *volume* ou da *intensidade* do treino como determinantes de melhor resposta da insulina e do endotélio são também importantes neste contexto [73, 85, 99, 100].

Uma das dificuldades em relação a intervenções em estilo de vida é exatamente a adesão e a manutenção no longo prazo. Hansen et al[101] avaliando diabéticos tipo 2 obesos demonstrou que a adesão a programas de exercício com intensidade moderada (50%VO<sub>2</sub>) é maior quando comparada a alta(>70% VO<sub>2</sub>), com desfechos idênticos no controle metabólico (avaliando perfil de resistência à insulina e controle glicêmico). Esta questão já havia sido avaliada em um ensaio clínico comparando exercício de alta intensidade em grupo, alta intensidade domiciliar e baixa intensidade domiciliar em homens e mulheres de 50 a 65 anos. Os três grupos melhoraram o condicionamento e resposta antropométrica, mas a manutenção do exercício após dois anos foi maior no grupo que o realizou a nível domiciliar, com um aumento do HDL apenas no grupo moderado, que apresentou também maior adesão [102]. A questão da adesão é um fator importante e pouco avaliado. Uma metanálise avaliando o uso de podômetros mostra resultados favoráveis (redução de peso, cintura, pressão sistólica e adesão) quando há um número de passos estipulado [103]. Entretanto, seu uso recomendado sem limiar de

passos ao dia em diabéticos tipo 2 não trouxe diferenças metabólicas quando comparado a controles sedentários[104].

Com relação à diferença entre frequência e intensidade do exercício, Slentz e colaboradores[100] realizaram um ensaio clínico randomizado que incluiu 260 adultos obesos com e sem SM ou DM avaliando a resposta da sensibilidade à insulina diretamente a programas de exercício de intensidade e frequência diferentes (pouco tempo/moderada intensidade; pouco tempo/vigoroso e freqüente/vigoroso). Encontraram melhora no índice de disposição da insulina nos três grupos quando comparados a controle sem exercício, mas uma resposta melhor no grupo moderado em relação aos dois de alta intensidade quando esse parâmetro é avaliado em conjunto com a sensibilidade à insulina medida pela infusão de glicose. Concluem que o exercício de moderada intensidade teria uma melhor resposta na célula  $\beta$  pancreática.

Johnson e Slentz avaliando especificamente a frequência e intensidade do exercício na SM randomizaram 227 adultos (171 completaram o estudo) para 3 programas de exercício: 1. pouco freqüente/moderada intensidade; 2. pouco freqüente/alta intensidade e 3. freqüente/alta intensidade. O grupo que realizou exercícios de alta intensidade mas com baixa frequência teve um desempenho pior em relação aos parâmetros da SM, sendo inferior aos controles sem exercício. O grupo que realizou exercício de moderada intensidade e pouco freqüente teve os melhores resultados em relação aos parâmetros da SM, e o grupo com alta frequência e alta intensidade teve mais perda ponderal e melhora dos parâmetros clínicos. Os autores concluem que do ponto de vista metabólico, exercício moderado e freqüente seja suficiente para a reversão da SM[99]. Goto e colaboradores avaliando a VdFM em artéria braquial após a infusão de acetilcolina encontrou resultados semelhantes, em voluntários sãos. Naquele trabalho, o exercício de alta intensidade ( $>75\%$  VO<sub>2</sub>) foi

associado a aumento do stress oxidativo, que poderia estar diminuindo a resposta vascular, e a melhor resposta do endotélio foi ao exercício de moderada intensidade (50% VO<sub>2</sub><sub>máx</sub>). Alguns estudos em animais já mostravam resultados semelhantes[105]. Entretanto, avaliando VdFM e resistência à insulina, Tjona e colaboradores encontraram melhor resposta com o exercício de alta intensidade[70], além de melhora na captação de glicose no músculo, sinalização da insulina no tecido adiposo e músculo e marcadores de biogênese muscular. Tentando provar esse conceito, Baynard e colaboradores avaliaram em um período de 10 dias a resposta a exercício diário de alta intensidade (70-75%VO<sub>2</sub>max), em indivíduos com e sem SM[83]. A VdFM foi avaliada em jejum e no período pós prandial, coincidindo com a hiperglicemia. Embora a capacidade aeróbica tenha aumentado nos dois grupos, houve uma redução na VdFM pós prandial, ao contrário da hipótese dos autores, e não houve mudança na vasodilatação endotélio-dependente após o período de treino. Os autores sugerem que história familiar de diabete possa haver influenciado os resultados ou que algum teor de gordura na comida tenha piorado a resposta do endotélio. Os pacientes não fizeram dieta e não perderam peso durante essa curta intervenção, e isso pode ter alterado os resultados. Ou ainda que o stress oxidativo associado à intensidade alta do exercício seja mesmo prejudicial nesse grupo de pacientes, ou ainda que o tempo curto da intervenção não tenha sido suficiente para as respostas de proteção endotelial[83].

Com relação ao tempo, evidências crescentes sugerem que muitas das adaptações normalmente associadas a treinamento para condicionamento físico podem ser induzidas em um tempo menor com um volume pequeno de treino de alta intensidade[106-111]. Estas estratégias poderiam ser usadas para redução de risco em indivíduos sedentários com baixa adesão a exercício por dificuldades relacionadas ao tempo[73]. Por outro lado, dada a natureza extrema das intervenções em protocolos

experimentais de treino, é pouco provável que possam ser adotados do ponto de vista populacional [73].

A favor dos dados encontrados por Tjona e Lee, há crescentes evidências associando o condicionamento físico como fator de proteção contra o risco determinado pela obesidade e pela hipertensão[112], e estudos com treino de alta intensidade associados a dieta foram efetivos em adultos hígidos, mas não há mais dados em obesos com SM, especialmente não diabéticos.

Uma metanálise incluindo mais de 170.000 pacientes mostrou que a SM apresenta um risco relativo de morte cardiovascular de 1,78 (1,58-2,00 IC95%), mais intenso em mulheres e em estudos incluindo indivíduos com baixo risco cardiovascular (inferior a 10%), mesmo após ajuste para os fatores de risco tradicionais. Os autores sugerem que as investigações clínicas devem ser realizadas com ensaios clínicos randomizados avaliando intervenções em estilo de vida ou farmacológicas neste cenário. E fortemente indicam que além de direcionar como alvo os fatores de risco cardiovascular individuais, os estudos de prevenção primária necessitam focar a Síndrome Metabólica como uma entidade única[113].

## **RACIONAL PARA ESTE ESTUDO**

A despeito do enorme conhecimento acumulado nos últimos anos sobre a Síndrome Metabólica, suas diferentes vias fisiológicas implicadas e marcadores de progressão, as intervenções experimentais refletem situações de difícil reprodução na prática clínica cotidiana. Embora intenso aconselhamento e diferentes perfis de dieta ou exercício tenham se mostrado efetivos, as perguntas sobre intervenções que possam ser efetivas a partir do cotidiano, que possam ser sustentadas no longo prazo e que possam diminuir o risco cardiovascular e para conversão a diabetes tipo 2 ainda não estão respondidas. A intensidade e frequência do exercício e a adesão a dieta menos estruturada são questões que ainda precisam respostas para diminuir o risco associado ao ganho progressivo de peso, disglícemia e disfunção endotelial. O presente estudo pretende avaliar a resposta a algumas destas questões em indivíduos obesos com fases iniciais de resistência a insulina e risco cardiovascular, e avaliar a efetividade de intervenções em estilo de vida simples, passíveis de ser mantidas no cotidiano, nos marcadores dos diferentes cenários fisiológicos que compõem a Síndrome Metabólica.



## REFERÊNCIAS

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and international association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009, 120:1640-1645.
2. McNeill AM RW, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE et al: The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005, 28:385-390.
3. Reaven G: The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004, 33:283-303.
4. Grundy SM CJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. 2005; 112(17):2735-2752. *Circulation* 2005, 112:2735-2752.
5. Gus M, Cichelero FT, Moreira CM, Escobar GF, Moreira LB, Wiehe M, Fuchs SC, Fuchs FD: Waist circumference cut-off values to predict the incidence of hypertension: an estimation from a Brazilian population-based cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009, 19:15-19.

6. de Almeida RT, de Almeida MM, Araujo TM: Abdominal obesity and cardiovascular risk: performance of anthropometric indexes in women. *Arq Bras Cardiol* 2009, 92:345-350, 362-347, 375-380.
7. Caballero AE: Endothelial dysfunction, inflammation, and insulin resistance: a focus on subjects at risk for type 2 diabetes. . *Curr Diab Rep* 2004, 4:237-246.
8. Vane JR AE, Botting RM. : Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990, 323:27–36.
9. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986, 315:1046-1051.
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992, 340:1111-1115.
11. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993, 362:801-809.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE: Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994, 24:1468-1474.
13. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F: Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997, 129:111-118.
14. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Okumura K, Ohgushi M, Yoshimura M, Hirashima O, Yasue H: Flow-mediated, endothelium-dependent dilatation of the

- brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina. *Am Heart J* 1997, 133:263-267.
15. Yu HI, Sheu WH, Lai CJ, Lee WJ, Chen YT: Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus subjects with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2001, 78:19-25.
  16. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA: Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002, 105:1567-1572.
  17. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R: Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:505-510.
  18. WidLansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA: The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:1149-1160.
  19. Title LM, Lonn E, Charbonneau F, Fung M, Mather KJ, Verma S, Anderson TJ: Relationship between brachial artery flow-mediated dilatation, hyperemic shear stress, and the metabolic syndrome. *Vasc Med* 2008, 13:263-270.
  20. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, et al: Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53:323-330.
  21. Xu J, Zou MH: Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation* 2009, 120:1266-1286.
  22. Conen D, Rexrode KM, Creager MA, Ridker PM, Pradhan AD: Metabolic syndrome, inflammation, and risk of symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective study. *Circulation* 2009, 120:1041-1047.

23. Suzuki T, Hirata K, Elkind MS, Jin Z, Rundek T, Miyake Y, Boden-Albala B, Di Tullio MR, Sacco R, Homma S: Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Am Heart J* 2008, 156:405-410.
24. Lee CC, AdLer AI, Sandhu MS, Sharp SJ, Forouhi NG, Erqou S, Luben R, Bingham S, Khaw KT, Wareham NJ: Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia* 2009, 52:1040-1047.
25. Japp AG, Newby DE: The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 2008, 75:1882-1892.
26. Kim F, Pham M, Maloney E, Rizzo NO, Morton GJ, Wisse BE, Kirk EA, Chait A, Schwartz MW: Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28:1982-1988.
27. Kim JA: Mechanisms underlying beneficial health effects of tea catechins to improve insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008, 8:82-88.
28. Kim K, Valentine RJ, Shin Y, Gong K: Associations of visceral adiposity and exercise participation with C-reactive protein, insulin resistance, and endothelial dysfunction in Korean healthy adults. *Metabolism* 2008, 57:1181-1189.
29. Lee DE, Kehlenbrink S, Lee H, Hawkins M, Yudkin JS: Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 296:E1210-1229.

30. Rizvi AA: Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. *Am J Med Sci* 2009, 338:310-318.
31. Arkin J M AR, et al: Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in Obesity. *Am J Cardiol* 2008, 101:98-101.
32. Ghiadoni L, Penno G, Giannarelli C, Plantinga Y, Bernardini M, Pucci L, Miccoli R, Taddei S, Salvetti A, Del Prato S: Metabolic syndrome and vascular alterations in normotensive subjects at risk of diabetes mellitus. *Hypertension* 2008, 51:440-445.
33. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005, 142:611-619.
34. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, et al: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001, 344:1343-1350.
35. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, et al: Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008, 31:805-807.
36. Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sutfels K, Lindstrom J, Martin S, Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Aunola S, Keinanen-Kiukaanniemi S, et al: Anti-

- inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009, 52:433-442.
37. Brook RD, Bard RL, Glazewski L, Kehrer C, Bodary PF, Eitzman DL, Rajagopalan S: Effect of short-term weight loss on the metabolic syndrome and conduit vascular endothelial function in overweight adults. *Am J Cardiol* 2004, 93:1012-1016.
  38. Atella V, Brady A, Catapano AL, Critchley J, Graham IM, Hobbs FD, Leal J, Lindgren P, Vanuzzo D, Volpe M, et al: Bridging science and health policy in cardiovascular disease: focus on lipid management: A Report from a Session held during the 7th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases: Prevention and Intervention--Health Policy, in Venice, Italy, on 25 October, 2008. *Atheroscler Suppl* 2009, 10:3-21.
  39. Peracino A, Paoletti R: Barriers to multiple risk factor management in cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl* 2009, 10:1-2.
  40. Peracino A, Paoletti R: Appendix A: Diet as a risk factor for CVD. *Atheroscler Suppl* 2009, 10:29.
  41. Solomon TP, Haus JM, Marchetti CM, Stanley WC, Kirwan JP: Effects of exercise training and diet on lipid kinetics during free fatty acid-induced insulin resistance in older obese humans with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 297:E552-559.
  42. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG: Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study

- of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004, 27:2067-2073.
43. Heidemann C, Hoffmann K, Spranger J, Klipstein-Grobusch K, Mohlig M, Pfeiffer AF, Boeing H: A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)--Potsdam Study cohort. *Diabetologia* 2005, 48:1126-1134.
  44. Schulz M, Kroke A, Liese AD, Hoffmann K, Bergmann MM, Boeing H: Food groups as predictors for short-term weight changes in men and women of the EPIC-Potsdam cohort. *J Nutr* 2002, 132:1335-1340.
  45. Padilla J, Harris RA, Fly AD, Rink LD, Wallace JP: The effect of acute exercise on endothelial function following a high-fat meal. *Eur J Appl Physiol* 2006, 98:256-262.
  46. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, Hu FB: Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006, 355:1991-2002.
  47. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, et al.: Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995, 274:131-136.
  48. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, Walsh MK, Morris D, Shekelle RB: Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997, 336:1046-1053.
  49. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Mamelle N, Monjaud I, Touboul P, Delaye J: Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the

- cardioprotective effect of certain nutriments. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:1103-1108.
50. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD: The postprandial effect of components of the Mediterranean diet on endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:1455-1460.
  51. Tyldum GA, Schjerve IE, Tjonna AE, Kirkeby-Garstad I, Stolen TO, Richardson RS, Wisloff U: Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53:200-206.
  52. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998, 21:360-367.
  53. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW: Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002, 25:1845-1850.
  54. Brock DW, Davis CK, Irving BA, Rodriguez J, Barrett EJ, Weltman A, Taylor AG, Gaesser GA: A high-carbohydrate, high-fiber meal improves endothelial function in adults with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006, 29:2313-2315.
  55. Major-Pedersen A, Ihlemann N, Hermann TS, Christiansen B, Kveiborg B, Dominguez H, Nielsen D, Rask-Madsen C, Svendsen OL, Kober L, Torp-Pedersen C: Effects of acute and chronic attenuation of postprandial hyperglycemia on postglucose-load endothelial function in insulin resistant



- individuals: is stimulation of first phase insulin secretion beneficial for the endothelial function? *Horm Metab Res* 2008, 40:607-613.
56. Hu FB: Diet and cardiovascular disease prevention the need for a paradigm shift. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50:22-24.
57. McMillan-Price J, Petocz P, Atkinson F, O'Neill K, Samman S, Steinbeck K, Caterson I, Brand-Miller J: Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006, 166:1466-1475.
58. Ludwig DS: Clinical update: the low-glycaemic-index diet. *Lancet* 2007, 369:890-892.
59. Lavi T, Karasik A, Koren-Morag N, Kanety H, Feinberg MS, Shechter M: The acute effect of various glycemic index dietary carbohydrates on endothelial function in nondiabetic overweight and obese subjects. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53:2283-2287.
60. Zhu W, Zhong C, Yu Y, Li K: Acute effects of hyperglycaemia with and without exercise on endothelial function in healthy young men. *Eur J Appl Physiol* 2007, 99:585-591.
61. Jebb SA: Dietary determinants of obesity. *Obes Rev* 2007, 8 Suppl 1:93-97.
62. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, et al: Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009, 360:859-873.
63. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D: Effect of a mediterranean-style diet

- on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004, 292:1440-1446.
64. Rinder MR, Spina RJ, Ehsani AA: Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. *J Appl Physiol* 2000, 88:761-766.
  65. Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, Tanaka H: Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol* 2008, 105:1323-1332.
  66. Vona M, Codeluppi GM, Iannino T, Ferrari E, Bogouslavsky J, von Segesser LK: Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 2009, 119:1601-1608.
  67. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G: Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35:706-713.
  68. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000, 342:454-460.
  69. Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, Scipione P, Georgiou D: Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006, 13:818-825.
  70. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slordahl SA, et al: Aerobic interval training versus

- continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008, 118:346-354.
71. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, Tjonna AE, Helgerud J, Slordahl SA, Lee SJ, et al: Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007, 115:3086-3094.
  72. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN: Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000, 132:605-611.
  73. Hawley JA, Gibala MJ: Exercise intensity and insulin sensitivity: how low can you go? *Diabetologia* 2009, 52:1709-1713.
  74. Wildman RP, Schott LL, Brockwell S, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K: A dietary and exercise intervention slows menopause-associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44:579-585.
  75. Green DJ, Maiorana AJ, Cable NT: Point: exercise training does induce vascular adaptations beyond the active muscle beds. *J Appl Physiol* 2008, 105:1002-1004; discussion 1007.
  76. Bender SB, Laughlin MH: Comments on point: counterpoint: exercise training does/does not induce vascular adaptations beyond the active muscle beds. *J Appl Physiol* 2008, 105:1009.
  77. Kagaya A, Yoshizawa M, Maeda S, Tanaka H: Comments on point: counterpoint: exercise training does/does not induce vascular adaptations beyond the active muscle beds. *J Appl Physiol* 2008, 105:1009-1010.

78. Kemi OJ, Rognum O, Wisloff U, Haram PM: Comments on point: counterpoint: exercise training does/does not induce vascular adaptations beyond the active muscle beds. *J Appl Physiol* 2008, 105:1008-1009.
79. Poole DC, Behnke BJ, Musch TI: Comments on point: counterpoint: exercise training does/does not induce vascular adaptations beyond the active muscle beds. *J Appl Physiol* 2008, 105:1008-1010.
80. Sandri M, Gielen S: Comments on point: counterpoint: exercise training does/does not induce vascular adaptations beyond the active muscle beds. *J Appl Physiol* 2008, 105:1008.
81. Thijssen DH, Hopman MT: Counterpoint: exercise training does not induce vascular adaptations beyond the active muscle beds. *J Appl Physiol* 2008, 105:1004-1006; discussion 1006-1007.
82. Umpierre D, Stein R: Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol* 2007, 89:256-262.
83. Baynard T, Carhart RL, Jr., Weinstock RS, Ploutz-Snyder LL, Kanaley JA: Short-term exercise training improves aerobic capacity with no change in arterial function in obesity. *Eur J Appl Physiol* 2009, 107:299-308.
84. Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JP, Appel LJ: The effects of two aerobic training intensities on ambulatory blood pressure in hypertensive patients: results of a randomized trial. *J Clin Epidemiol* 1999, 52:637-642.
85. Kirwan JP, Solomon TP, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO: Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 297:E151-156.
86. Collier SR, Kanaley JA, Carhart R, Jr., Frechette V, Tobin MM, Hall AK, Luckenbaugh AN, Fernhall B: Effect of 4 weeks of aerobic or resistance

- exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. *J Hum Hypertens* 2008, 22:678-686.
87. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, et al: Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007, 167:999-1008.
88. Lekakis J, Triantafyllidi H, Galea V, Koutroumbi M, Theodoridis T, Komporozos C, Ikonomidis I, Christopoulou-Cokkinou V, Kremastinos DT: The immediate effect of aerobic exercise on haemostatic parameters in patients with recently diagnosed mild to moderate essential hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 2008, 25:179-184.
89. Harris RA, Padilla J, Hanlon KP, Rink LD, Wallace JP: The flow-mediated dilation response to acute exercise in overweight active and inactive men. *Obesity (Silver Spring)* 2008, 16:578-584.
90. Haskell-Luevano C, Schaub JW, Andreasen A, Haskell KR, Moore MC, Koerper LM, Rouzaud F, Baker HV, Millard WJ, Walter G, et al: Voluntary exercise prevents the obese and diabetic metabolic syndrome of the melanocortin-4 receptor knockout mouse. *FASEB J* 2009, 23:642-655.
91. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MO, Al-Share QY, Waldum HL, Gilligan LJ, Koch LG, Britton SL, Najjar SM, Wisloff U: Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovasc Res* 2009, 81:723-732.
92. Moien-Afshari F, Ghosh S, Elmi S, Rahman MM, Sallam N, Khazaei M, Kieffer TJ, Brownsey RW, Laher I: Exercise restores endothelial function independently

- of weight loss or hyperglycaemic status in db/db mice. *Diabetologia* 2008, 51:1327-1337.
93. Pescatello LS, Blanchard BE, Van Heest JL, Maresh CM, Gordish-Dressman H, Thompson PD: The metabolic syndrome and the immediate antihypertensive effects of aerobic exercise: a randomized control design. *BMC Cardiovasc Disord* 2008, 8:12.
94. Rector RS, Warner SO, Liu Y, Hinton PS, Sun GY, Cox RH, Stump CS, Laughlin MH, Dellsperger KC, Thomas TR: Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 293:E500-506.
95. Sun MW, Qian FL, Wang J, Tao T, Guo J, Wang L, Lu AY, Chen H: Low-intensity voluntary running lowers blood pressure with simultaneous improvement in endothelium-dependent vasodilatation and insulin sensitivity in aged spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2008, 31:543-552.
96. Shaw Kelly A GHC, O'Rourke Peter, Del Mar Chris: Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews. *The Cochrane Library* 2009.
97. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IFM, Richter B, Mauricio D: Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003054.
98. Foster Charles HM, Thorogood Margaret Interventions for promoting physical activity. Cochrane Database of Systematic Reviews. *The Cochrane Library* 2009.

99. Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, Samsa GP, Duscha BD, Aiken LB, McCartney JS, Tanner CJ, Kraus WE: Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). *Am J Cardiol* 2007, 100:1759-1766.
100. Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, Durham MT, Huffman KM, Houmard JA, Kraus WE: Effects of exercise training intensity on pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care* 2009, 32:1807-1811.
101. Hansen D. DP, Jonkers R A M, et al: Continuous low-to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate-to-high-intensity exercise training at lowering blood HbA1c in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2009, 52:1789-1797.
102. King AC, Haskell WL, Young DR, Oka RK, Stefanick ML: Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation* 1995, 91:2596-2604.
103. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, Gienger AL, Lin N, Lewis R, Stave CD, Olkin I, Sirard JR: Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007, 298:2296-2304.
104. Bjorgaas MR, Vik JT, Stolen T, Lydersen S, Grill V: Regular use of pedometer does not enhance beneficial outcomes in a physical activity intervention study in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008, 57:605-611.
105. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I: Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003, 108:530-535.

106. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, Macdonald MJ, McGee SL, Gibala MJ: Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol* 2008, 586:151-160.
107. Gibala MJ: High-intensity interval training: a time-efficient strategy for health promotion? *Curr Sports Med Rep* 2007, 6:211-213.
108. Gibala MJ, McGee SL: Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exerc Sport Sci Rev* 2008, 36:58-63.
109. Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M: Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2009, 106:929-934.
110. Howarth KR, Moreau NA, Phillips SM, Gibala MJ: Coingestion of protein with carbohydrate during recovery from endurance exercise stimulates skeletal muscle protein synthesis in humans. *J Appl Physiol* 2009, 106:1394-1402.
111. Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, MacDonald MJ: Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008, 295:R236-242.
112. McAuley PA, Sui X, Church TS, Hardin JW, Myers JN, Blair SN: The joint effects of cardiorespiratory fitness and adiposity on mortality risk in men with hypertension. *Am J Hypertens* 2009, 22:1062-1069.
113. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM: Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a



systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*  
2007, 49:403-414.

**ARTIGO EM INGLÊS**

**Effect of lifestyle interventions on endothelial function, anthropometric parameters and cardiometabolic profile in obese patients with metabolic syndrome: a randomized trial**

## **Abbreviations and Acronyms**

AHA diet = American Heart Association Step I Low Fat Diet

ANOVA = Analysis of Variance

ATP III = Adult Treatment Panel III

BMI = Body Mass Index

CHD = Coronary Heart Disease

CVD = Cardiovascular Disease

ECG = Electrocardiogram

FMD% = Flow Mediated Vasodilation

GLM = General Linear Models

HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

HR<sub>peak</sub> = Maximum Attainable Heart Rate

IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1

LowCarb = Low Carbohydrate Diet

MetS = Metabolic Syndrome

NTG% = Nitroglycerin Mediated Vasodilation

OGTT = Oral Glucose Tolerance Test (75g)

## **Abstract**

**Objectives.** We investigated exercise intensity and fat or carbohydrates restriction on flow-mediated vasodilation (FMD) and risk profile in metabolic syndrome (MetS).

**Background.** The effects of fat (LowFat) or carbohydrates restriction (LowCarb) and moderate or high exercise intensities in FMD are not clear in MetS adults without diabetes or CVD.

**Methods.** Seventy five healthy MetS men and women (30-55 years) were randomly assigned to twelve weeks LowCarb counseling with either 10,000 steps or fitness ( $>75\%$  peak  $VO_2$ ) *versus* AHA LowFat diet plus one hour walking advice. Daily exercise amount was set at one hour for all participants. Outcomes included FMD and CV risk factors after twelve-week period and one year clinical reassessment.

**Results.** Significant increase in FMD (mean difference 1.51% 95%CI: 1.05-3.017%;  $p=0.0007$ ) and systolic pressure decrease (mean difference:  $-10.6\pm 1.8$ mmHg,  $p=0.0001$ ) were observed in all arms, which appeared more evident in higher exercise intensity groups. In all groups, there was significant improvement in BMI, IGF-1, CRP, HOMA-IR, insulin, CRP, glucose and lipids. MetS reverted in 64% of the subjects. Outcomes were sustained after one year.

**Conclusions.** Our data suggest that a combined lifestyle intervention based on health-oriented attitudes caused reversal of endothelial dysfunction and related biological domains in MetS.

*Clinical trials #00943865 [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)*

## INTRODUCTION

Individuals with the metabolic syndrome (MetS) are three times more likely to die of heart disease. Subjects with both metabolic syndrome and endothelial dysfunction have higher cardiovascular risk than counterparts with either one of them alone (1). Metabolic syndrome risk has been linked to obesity, inflammation, endothelial dysfunction and insulin resistance (2,3).

Endothelial responses to macronutrient or different exercise intensities in MetS are not clear. A high carbohydrate meal rich in fibers in adults with MetS increased and a low fat meal decreased flow mediated dilation (FMD) (4). In healthy subjects, transient impairment of FMD following a high-fat meal is well established, yet reverted by acute aerobic exercise (5). Moreover, in longitudinal studies, high fat and protein with low carbohydrate (LowCarb) intake in women lowered CVD risk (6). Calorie intake reduction is effective in reducing weight, regardless of macronutrients (7), but endothelial vascular function did not change after isolated weight loss in obese patients(8).

Exercise training reduces several of MetS markers, although at which intensity level the maximal beneficial adaptations occur, is in dispute. Moderate exercise was associated with improved FMD in healthy subjects as compared to vigorous exercise (9). However, data in adults with MetS suggest that high intensity may restore endothelial and insulin signaling, additionally (10). The effects of exercise intensity in insulin resistance and diabetes risk are also not clear (11,12). Interventions in MetS prior to diabetes development or established CVD could answer part of the need to define an amenable lifestyle program combining accessible diet and exercise prescription with effects on targeted vascular and metabolic risk factors.

Therefore, in this study we sought to evaluate in healthy adults with MetS the effect of an accessible diet counseling with LowCarb as compared to a structured low fat diet (LowFat), and combined with one of three exercise programs: 1) one hour daily walking recommendation, 2) prescription of 10,000 steps daily or 3) vigorous intensity aerobic training, during a twelve week period. The main outcome of the study was endothelial function assessed through brachial arterial FMD. Secondary outcomes included MetS risk profile and related biological domains. Clinical reassessment was repeated after six months and one year.

## METHODS

**Study patients.** We undertook a twelve-week randomized trial at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, from June 2007 to March 2009, to evaluate the effects of three interventions with different exercise intensities and fat or carbohydrates restriction on anthropometric parameters, cardiometabolic risk and FMD in adults with MetS. Men and women aged 30-55 years were recruited if they had body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/M<sup>2</sup> and  $\leq 40$  kg/M<sup>2</sup> plus undoubted abdominal obesity (12) with waist  $\geq 95$  cm. To be enrolled subjects had to fulfill the diagnosis of MetS, including  $\geq 2$  Adult Treatment Panel III criteria (ATP III) besides obesity (13). Exclusion criteria were pregnancy, lactation, creatinine  $\geq 1.5$  mg/dL, musculoskeletal disorders, inflammatory or chronic diseases, liver and thyroid dysfunction, corticosteroids or use of anorectics. All subjects performed a 75g oral glucose tolerance test (OGTT) to exclude diabetes according to ATP III. Eligible subjects performed a full Bruce treadmill test and were excluded if abnormal. Randomization was performed using a computer sequence and allocation was concealed. After randomization the medical staff directly involved in clinical assessment was aware of the allocated arm, but the physicians assessing FMD were blinded to allocation. The study was approved by the institutional ethics committee and all participants gave written informed consent prior to enrolment.

**Intervention protocol.** Enrolled patients were randomized into three different arms:

Group 1 (Low Fat/Advice): Patients received a hypocaloric diet, with 20% of total calories as fat (7-8 % saturated), 50 to 65% of carbohydrates and 15% to 20% of proteins. Individual daily amount of calories was defined assuming the ideal body weight to fulfill a BMI of 25 kg/m<sup>2</sup>, with 30 calories/Kg *per* estimated ideal weight

daily(14) Alimentary plans with food-composition tables were provided. Patients were advised to perform at least 1 hour walk or equivalent daily activity.

Group 2 (Low Carb/Pedometer): Subjects received a small portable colored handbook indicating healthy eating attitudes and scheduled menus, based on low carbohydrates, high protein and vegetables content accessible plan, tailored according to their hand size (15). The handbook included suggestions for main meals, according to ordinary daily eating patterns, on low glucose index aliments, whole grains, legumes, yogurt, olive oil, fiber and a handful of nuts. Beans, *farofa*, white cheese bread and red meat were allowed, but hand-size tailored. Moderate intensity exercise was set with waist pedometers (OMRON HJ 005E, NE) and advice to perform at least 10,000 steps daily, recorded in the diary.

Group 3 (LowCarb/Fitness): The same food plan was provided as in group 2, added to assisted vigorous exercise. Patients performed three cicloergometer sessions *per* week at the exercise physiology laboratory (Cardiolab, Hospital de Clínicas de Porto Alegre). Exercise was set to achieve the target heart rate ( $HR_{peak}$ ), progressing from 15 minutes at 60% of individual maximum attainable  $HR_{peak}$  to 45 minutes *per* session at 75% - 85% of  $HR_{peak}$ . Exercise intensity was set with workloads adjusted to perceived exertion and target HR in each session. In addition, subjects were stimulated to perform one hour of brisk walking on the alternate days.

Portable diaries were provided to register daily physical activities and food servings. Study procedures and vascular measurements were performed at baseline, at six and twelve weeks. Patients were individually reviewed on a two weeks basis, including clinical, anthropometric and diary review. Subjects were advised to quit lipid-lowering drugs two weeks before randomization and refrain from alcohol and refined sugar during the twelve week period. Finally, participants were reviewed after six



months and one year, to assess anthropometric parameters, blood pressure and heart rate.

### **Assessment of risk factors**

Clinical Parameters. Blood pressure was measured after five minutes rest with an aneroid sphygmomanometer (Tycos, Welch Allyn, USA), in triplicate, and the average was taken as well as heart rate. Height was measured to the nearest millimeter with a wall mounted stadiometer without shoes. Body weight was measured to the nearest 0.1 kg on a calibrated electronic scale with light clothes and no shoes, at baseline and every two weeks. Waist circumference was measured halfway between the last rib and the iliac crest. Body fat mass was expressed as percentage of body weight by bioelectrical impedance (Omron HBF 306 Bioimpedance Analyser, NE) (16).

Biochemical parameters. Blood samples were collected in fasting state at baseline, at the 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> weeks. Insulin, glycated hemoglobin (HbA1c) and insulin growth factor-1 (IGF-1) were run in batches in stored serum. Insulin was measured with electrochemiluminescence (Roche, Switzerland) and HbA1C was determined with the use of Cobas Integra (Roche, Switzerland) reagents. IGF-1 was measured by immunometric RIA (Quest, USA). Plasma C reactive protein (CRP) was measured by immunonephelometry (Roche, Switzerland). Lipid profile was enzymatically measured (Roche, Switzerland), and LDL cholesterol was calculated according to Friedewald formula (17), except when triglycerides exceeded 400 mg/dL. Inter-assay and intra-assay coefficients of variation were < 5% across the range of measured results. Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was used to determine insulin resistance (18).

**Assessment of endothelial function.** Endothelial function was assessed by measuring FMD according to the International Brachial Artery Reactivity Task Force Guidelines (12,19) using a bidimensional ultrasonography equipment (SONOS 5500 Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) with a 12.5MHz linear probe. Subjects were in fasting state and refrained from tobacco 8 hours before the study, in a quiet environment. After 15 minutes supine rest, baseline vessel scan was performed. Brachial artery was scanned in the antero-cubital fossa longitudinally. Flow was monitored by pulsed Doppler with 65° angle correction relative to the artery and with the volume sampler in center of the vessel. A pneumatic cuff under the elbow was inflated for five minutes to 260 mmHg, and measurements of reactive hyperemia reflecting FMD were performed. Images were acquired after cuff deflation for 90 seconds, synchronized to the R wave, with Doppler flow and ECG displayed continuously. Fifteen minutes after the end of hyperemia and normalization of the arterial diameter, the patient was given 400 mcg of sublingual nitroglycerin to assess endothelium independent vasodilation with images acquired after five minutes. All scans were stored for latter analyses, and measurements were performed by the same three trained physicians during the intervention.

**Statistical methods** Data are presented as mean (SD) unless stated. Baseline values were compared by use of 1-way ANOVA or Kruskal-Wallis to determine whether there were significant differences among arms. Outcome analysis was performed with general linear models (GLM) repeated measures, using time (baseline, six and twelve-weeks) as within-subject factor and allocated arm and gender as between-subjects explanatory variables. For pairwise comparisons (gender, allocation arms or time point) we applied the estimated marginal means with least significant difference correction (LSD) and for significant interactions, we applied *post-hoc* Bonferroni correction. Mean absolute

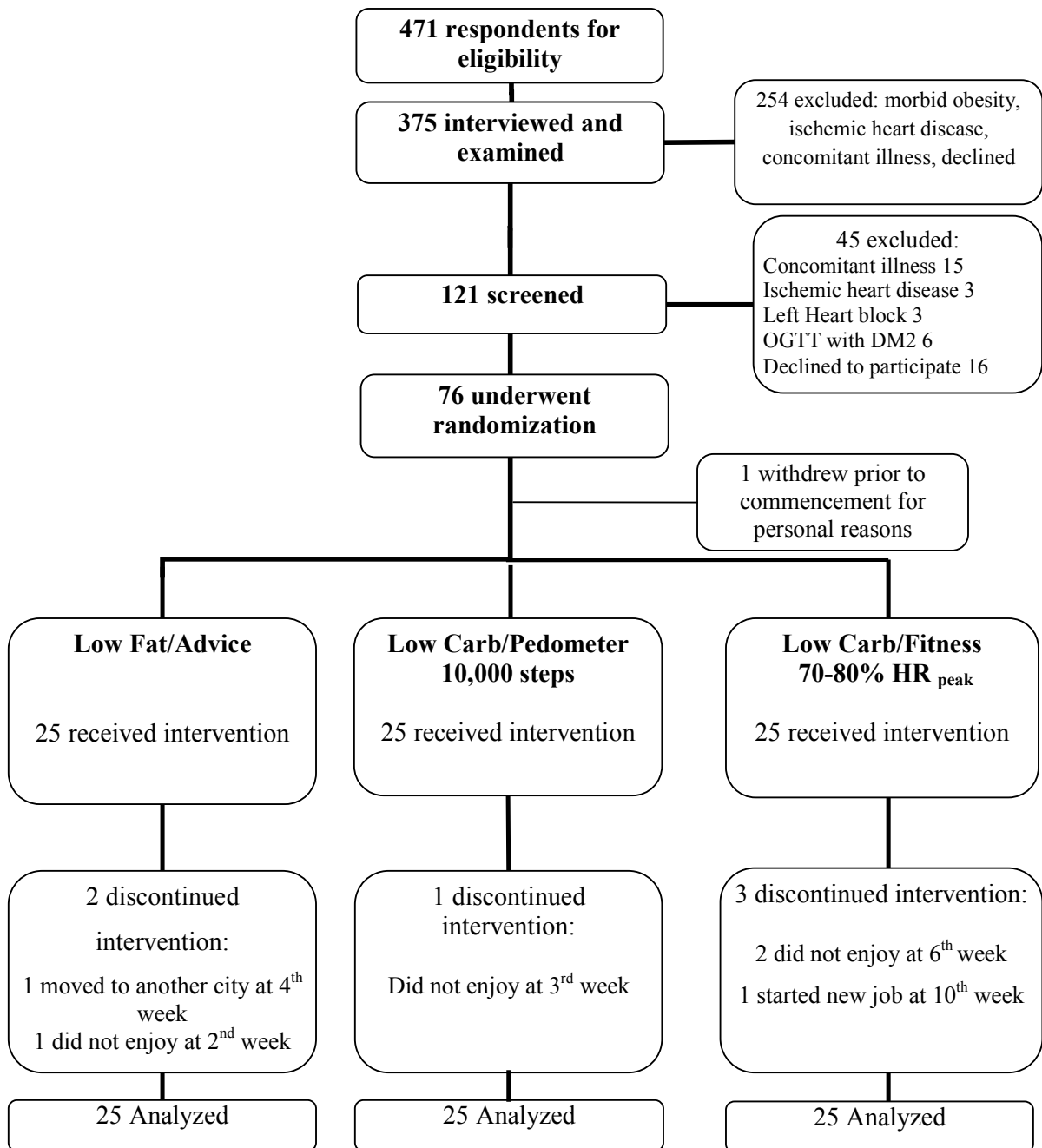
percentage of weight loss was included as between subjects' covariate in outcomes when specified. Triglycerides and CRP were logarithmic transformed for analyses. Chi-Square test was used to compare MetS criteria before and after twelve weeks. For intention-to-treat analysis, we included dropouts according to the last observation carried forward principle. Six months and one year after finishing intervention, clinical parameters were reassessed and analyzed using GLM with 4 time point as within-subject factor. The study was designed to detect an absolute improvement of 3.4% in FMD on the basis of a sample size of 24 patients, eight in each group ( $\beta=0.80$ ,  $\alpha=0.05$ ) (4) To correct for expected losses and multiple testing, the revised sample-size projection was set at 75 subjects, 25 *per* group. A  $p<0.05$  value was considered significant. Analyses were performed with SPSS 16.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL).

## RESULTS

**Study population.** Of 76 randomized, 92% completed the intervention. Figure 1 shows participants flow. Baseline characteristics are given in Table 1 and 2. Most participants (75%) were men, mean age was 43 years, BMI was 34 kg/m<sup>2</sup> and waist circumference was 106 cm. At baseline, patients characteristics were similar in the three groups except for CRP, which was higher in LowCarb/Fitness arm ( $p<0.05$ ).

**Adherence to lifestyle interventions.** Satisfaction and attrition with diets were similar amongst groups. Attendance at clinical meetings was 87% and was comparable in the three groups. Reported daily walking in LowFat/Advice was 75% at 12<sup>th</sup> week, adherence to step counting goal was reported as 99% until the 6<sup>th</sup> week and 90% at the 12<sup>th</sup>, and adherence to fitness program was 96% until the 6<sup>th</sup> week and 88% at 12<sup>th</sup>. All subjects reached target heart rate and rating of perceived exertion  $\geq 17$  in attended sessions. After twelve weeks, except for HbA1C, all risk parameters changed favorably in the three intervention groups (Tables 2 and 3).

**Anthropometric parameters.** After the 12-week period, all lifestyle interventions significantly reduced weight, fat mass, BMI and waist circumference compared with baseline and 6-week values (Table 3). Subjects lost on average 8.5% of their initial weight. For all anthropometric parameters, gender interaction was significant ( $p=0.001$ ). Even adjusted for weight loss ( $p=0.0001$  for interaction), other anthropometric parameters significantly improved at six and twelve weeks ( $p=0.0001$  for waist circumference and fat mass in all time points;  $p=0.003$  for BMI) without difference among groups.



**Figure 1. Consort Diagram of Flow Participants**

**Table 1. Baseline Subject Characteristics**

	<b>LowFat/Advice</b>	<b>LowCarb/Pedometer</b>	<b>LowCarb/Fitness</b>
	n=25	n=25	n=25
Age, yrs	42 (8)	44 (7)	43 (8)
Gender (F/M)	8F/17M	9F/16M	9F/16M
Weight, kg	100 (12)	99 (14)	100 (9)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	34.7 (2.7)	34.4 (3.1)	35.2 (2.8)
Fat mass, %	35.4 (5.6)	35.6 (5.5)	36.4 (5.8)
Waist circumference, cm	108 (9)	106 (8)	106 (7)
Hypertension	13 (52)	16 (64)	16 (64)
Current smoker	3 (12)	4 (16)	5 (20)
Former smoker	5 (20)	5 (20)	2 (8)
Parental diabetes	13 (52)	15 (60)	15 (60)
Parental CAD	15 (60)	17 (68)	13 (52)
Parental stroke	18 (72)	19 (76)	19 (76)
Lipid- lowering agents	1/24	1/24	2/23
Anti-platelet aggregates	1/24	1/24	1/24
Ethnicity			
Caucasian	23 (92)	24 (96)	23 (92)
Black	1 (4)		1 (4)
Other	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Systolic pressure, mmHg	137 (16)	134 (12)	135 (17)
Diastolic pressure, mmHg	83 (15)	85 (15)	85 (13)
Resting heart rate, bpm	87 (9)	85 (11)	89 (12)
GI on OGTT	6 (24)	8 (32)	6 (24)
Estimated VO <sub>2 peak</sub> (mL/Kg/min)	35.9 (5.4)	34.8 (5.1)	33.4 (4.9)

Values are mean (SD) or number of patients (percentage). BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; GI = glucose intolerant; OGTT = Oral glucose tolerance test.

**Table 2. Anthropometric, inflammatory and metabolic parameters at baseline, after 6 and 12 weeks.**

	LowFat/Advice			LowCarb/Pedometer			LowCarb/Fitness		
	Baseline	6 weeks	12 weeks	Baseline	6 weeks	12 weeks	Baseline	6 weeks	12 weeks
Weight, kg†	100 (12)	95 (11)	92 (11)	99 (14)	93 (13)	90 (13)	100 (9)	93 (8)	89 (8)
BMI, kg/m <sup>2</sup> †	34.7 (2.7)	32.8 (2.8)	31.8 (3.1)	34.4 (3.1)	32.4 (3.1)	31.5 (3.3)	35.2 (2.8)	32.7 (2.7)	31.7 (3.1)
Fat mass, %†	35.4 (5.6)	33.7 (5.8)	32.8 (6.2)	35.6 (5.5)	33.6 (5.8)	32.8 (6.2)	36.4 (5.8)	34.4 (6.1)	32.6 (6.8)
Waist, cm†	108 (9)	96 (8)	94 (9)	106 (8)	95 (7)	93 (7)	106 (7)	95 (6)	93 (6)
Glucose, mg/dL†	98 (8)	91 (11)	95 (9)	97 (7)	93 (7)	95 (8)	97 (9)	90 (8)	89 (8)
HbA1C, mg/dL	5.4 (0.5)	5.5 (0.5)	5.5 (0.4)	5.3 (0.4)	5.3 (0.4)	5.3 (0.3)	5.5 (0.5)	5.3 (0.3)	5.2 (0.3)
IGF-1, µg/dL†	215 (89)	253 (105)	260 (101)	198 (58)	246 (86)	272 (130)	172 (70)	222 (96)	230 (88)
HOMA-IR, units†	3.6 (1.5)	2.5 (1.5)	2.2 (1.1)	3.3 (2)	2.6 (1.3)	2.5 (1.3)	3.5 (1.3)	2.8 (1.6)	1.7 (1.4)
Insulin, IU/dL†	15.3 (6.5)	10.8 (5.8)	9.6 (4.8)	14.3 (8.4)	11.4 (6.0)	10.7 (5.6)	15.5 (5.8)	12.4 (6.7)	12.1 (6.0)
CRP, mg/dL*†	2.1 (0.2-7.8)	2.5 (0.2-10)	2.1 (0.2-7.9)	2.8 (0.7-15)	1.9 (0.6-9.9)	1.8 (0.4-11)	3.4 (0.4-17)	2.4 (0.4-13.6)	1.8 (0.2-7)‡

Values are mean (SD) or median (interquartile range). BMI = body mass index; HbA1C = Hemoglobin A1C; IGF = insulin growth factor;

HOMA-IR = Homeostasis model assessment for insulin resistance; CRP = C reactive protein; \*logarithmic transformation for analyses,

median (interquartile range); †p<0.0001 for baseline vs. 12 weeks; ‡ time-allocation interaction: p= 0.037 (LowCarb/Fitness vs.

LowFat/Advice).

**Glucose homeostasis and related parameters.** There was a significant decrease in glucose, insulin levels and insulin resistance after six and twelve weeks, which was similar among intervention groups. Again, these findings were not exclusively linked to weight loss (time interaction for glucose, HOMA-IR and insulin,  $p=0.0001$  after correction for weight loss). All interventions significantly increased IGF-1 ( $p=0.0001$ ), at six and twelve weeks compared to baseline ( $p=0.007$  and  $p=0.004$ , respectively), without gender or group difference.

**Lipid and inflammatory profile.** All interventions resulted in decreased risk parameters (Table 3). On average, LDL cholesterol was reduced by approximately 20% in all groups. As expected, HDL levels increased after six or twelve weeks in the three intervention groups ( $p=0.009$ ), even when adjusted for weight loss ( $p=0.028$ ). Levels of CRP (Table 2) decreased after six or twelve weeks, which was more evident in LowCarb/Fitness as compared to LowFat/Advice ( $p=0.037$ ).

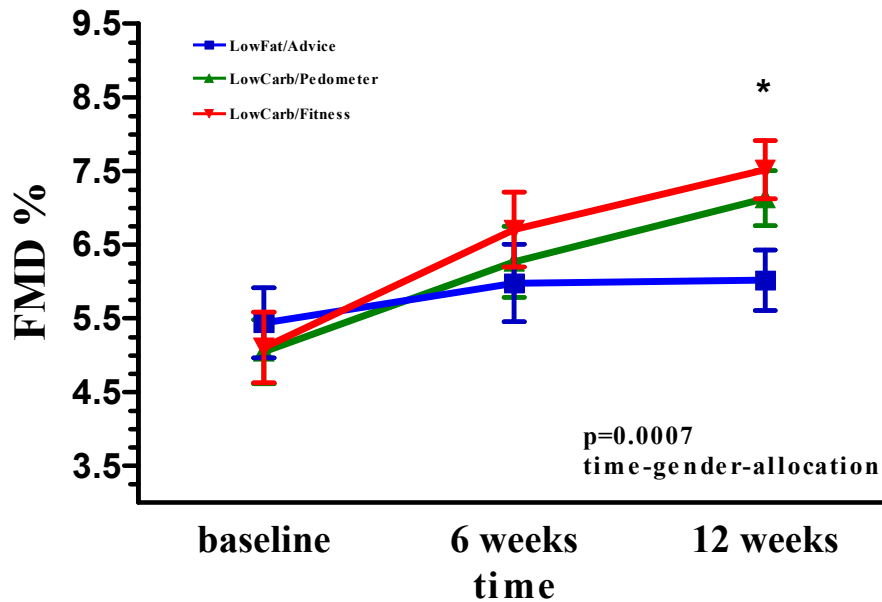


**Table 3. Vascular parameters and lipid profile at baseline, sixth and twelfth week.**

	LowFat/Advice			LowCarb/Pedometer			LowCarb/Fitness		
	n=25			n=25			n=25		
	Baseline	6 weeks	12 weeks	Baseline	6 weeks	12 weeks	Baseline	6 weeks	12 weeks
Systolic pressure, mmHg†	137 (16)	117 (13)	117 (13)	134 (12)	111 (9)	111 (10)	136 (17)	117 (15)	111 (12)
Diastolic pressure, mmHg†	83 (15)	72 (8)	73 (10)	85 (15)	70 (8)	69 (7)	85 (13)	75 (11)	73 (10)
Pulse pressure, mmHg†	52 (12)	44 (8)	44 (8)	50 (8)	40 (7)	41 (10)	46 (10)	40 (11)	38 (6)‡
Heart rate, bpm†	87 (8)	78 (13)	74 (9)	86 (11)	73 (9)	72 (9)	90 (12)	79 (13)	65 (9)
FMD, %	5.1 (1.2)	5.7 (1.2)	5.7 (0.9)	5.1 (1.1)	6.2 (1.1)	7.1 (0.8)	5.0 (1.2)	6.6 (1.2)	7.4 (0.9)§
NTG, %	18.0 (8.6)	15.8 (6.8)	16.5 (7.8)	14.0 (9.3)	15.6 (6.6)	14.6 (7.0)	16.3 (7.4)	16.9 (7.1)	15.5 (5.4)
Cholesterol, mg/dL†	220 (31)	184 (32)	187 (30)	218 (29)	188 (34)	184 (35)	217 (51)	192 (46)	197 (48)
LDL Cholesterol, mg/dL†	139 (23)	119 (26)	119 (25)	143 (35)	115 (30)	112 (32)	139 (38)	116 (44)	112 (39)
HDL Cholesterol, mg/dL	45 (12)	45 (9)	47 (10)	45 (12)	47 (17)	46 (9)	41 (9)	45 (11)	46 (11)§§
Triglycerides, mg/dL*†	170	94	93	184	96	109	143	112	124
	(55-761)	(48-313)	(40-313)	(54-704)	(56-333)	(54-452)	(52-489)	(47-229)	(47-189)

Data are mean (SD) or median (interquartile range). FMD% = Flow mediated vasodilation; NTG% = Nitroglycerin mediated vasodilation; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; \*logarithmic transformation for analyses; † p<0.0001 for baseline vs. 12 weeks; ‡ time-allocation interaction: p= 0.019 (LowCarb/Fitness vs. LowFat/Advice); § p= 0.007 for time-gender-allocation interaction (p=0.003 for gender and p=0.036 for LowFat/Fitness vs. others); §§ p=0.009 for time-gender-allocation.

**Brachial artery reactivity and vascular parameters.** Lifestyle intervention through diet and exercise significantly increased FMD from 5.03%±0.52 to 6.58%±0.73 at 12-weeks ( $p=0.036$ ). Interestingly, this effect appeared to be distinct according to the intervention assigned, as subjects in the Low/Carb diet with more intensive exercise programs showed a trend towards improvement in FMD in comparison LowFat/Advice ( $p=0.051$ ). (Figure 2).

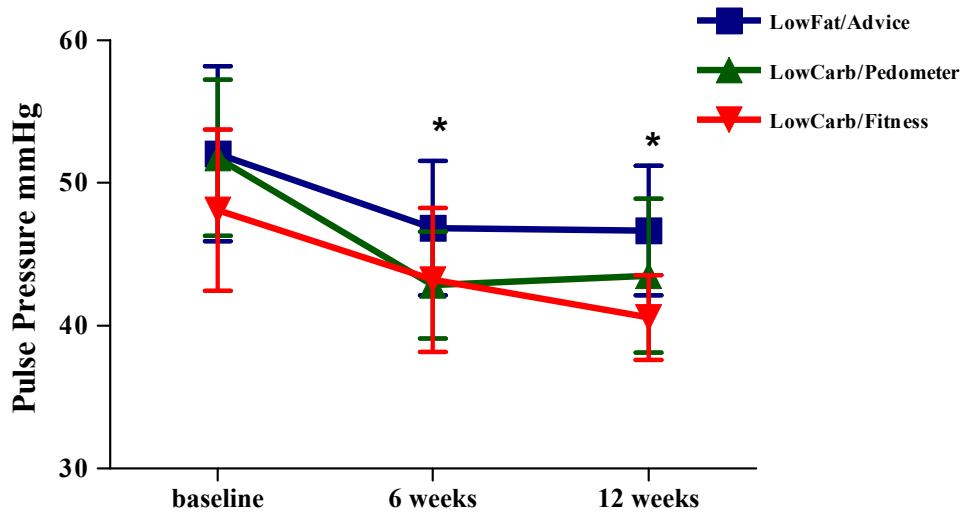


**Figure 2.** Flow mediated vasodilation (FMD) of the brachial artery in the three intervention arms comparing baseline, six and twelve weeks during study protocol.

\* comparison between baseline and twelve week period including all arms ( $p = 0.036$ ).

In addition, FMD values were higher in women (mean difference  $2.858 \pm 0.92\%$ ;  $p=0.003$ ) in all groups, although the pattern of response observed within the groups were not distinct. Most of the FMD increase could be attributed to weight loss obtained after the intervention ( $p=0.04$ ), although there was a trend towards higher FMD in the LowCarb/Fitness in the multivariate analysis adjusting for gender. Except for gender differences, there were no within or between-groups change in endothelium-independent vasodilation ( $p>0.2$ ).

Arterial blood pressure decreased significantly after treatment, both systolic (mean difference:  $-10.6 \pm 1.8$  mmHg,  $p=0.0001$ ) and diastolic (mean difference:  $-12.13 \pm 1.8$  mmHg,  $p=0.0001$ ) in all groups. The effect was observed early after six weeks, further at 12-week evaluation, and remained reduced during the follow-up period at six months and one year ( $p=0.0001$ ). This effect was sustained after inclusion of weight loss as a covariate ( $p=0.001$ ). Pulse pressure decreased in all groups ( $p=0.0001$ ) with stronger effect in LowCarb/Fitness as compared to others, even after adjusting for weight loss ( $p=0.033$ ), with greater magnitude relative to LowFat/Advice (mean difference  $-4.82 \pm 1.9$ ,  $p=0.018$  group comparison). Figure 3. Mean reduction in pulse pressure was  $-8.9 \pm 1.9$  mmHg, baseline *versus* twelve weeks ( $p=0.0001$ ). This decrease remained significant when adjusted to weight loss ( $p=0.04$  for time interaction and  $p<0.0001$  for pairwise time analyses between points).



**Figure 3.** Variation of pulse pressure in the three intervention groups at baseline, six and twelve weeks. \*  $p = 0.0001$  for differences between baseline and 6 weeks and baseline and 12 weeks including all arms;  $p = 0.0018$  for LowCarb/Fitness vs. LowFat/Advice (Bonferroni test).

**Metabolic syndrome criteria and one year follow-up.** After twelve weeks, 64% of the study population no longer fulfilled MetS criteria ( $p < 0.001$ ). Follow up at one year was completed in 88% of subjects. Anthropometric parameters, systolic, diastolic and pulse pressure changes were sustained after six months and one year without difference between groups. After one year of follow-up, more than 50% of the participants were able to maintain a reduction of at least 10% of their baseline weight, without difference among interventions.

## DISCUSSION

Our data showed that either structured LowFat diet or LowCarb generic counseling based on ordinary daily meals, added to either daily moderate or high-intensity exercise were equally effective in restoring vascular function and metabolic parameters in MetS patients. This benefit was sustained after one year. Also, the three interventions improved several variables associated with CVD risk and diabetes, namely: arterial and pulse pressure, fat and visceral mass, weight, lipid profile, and parameters of insulin resistance, including IGF-1.

### **Characteristics of studied patients**

Most previous studies involving lifestyle interventions and assessment of FMD did so examining patients with different glucose tolerance sensitivity profiles, with no control for parental history of diabetes or CVD and with a wide age range (20-23). One of the strengths of our study was the selection criteria of subjects aiming at a homogeneous MetS diagnosis with identical profiles of insulin sensitivity and a relatively young narrow age of subjects. Also, we accomplished a high rate of patients' adherence during the entire study, with less than 10% of drop outs.

### **Endothelial function and diet**

A main observation of our study was the fact FMD improved regardless of a structured tailored low-fat diet or a prudent approach, focused mostly in control of portions and non-processed food. We showed no difference on adherence between diet arms, although the high rate of attendance to clinical meetings every other week could attenuate the difference between adherence to diet *per se*. Others have shown that in

healthy obese patients a LowFat improved FMD and a LowCarb diet decreased endothelial vasodilation, although weight and arterial pressure decreased similarly amongst groups (24). Part of this discrepant result could be related to the absence of physical activity in their protocol.

Also, it is suggested that acute physiological hyperglycemia may have a detrimental effect on arterial function. A ten days course of high intensity exercise without diet intervention in 26 obese men and women with and without MetS failed to improve FMD in fasting and postprandial hyperglycemic state (25). In our study, the improved FMD in all arms was associated with weight loss. Besides that, in order to control confounding related to postprandial hyperglycemia deleterious effect in endothelial function, in all arms during the intervention we advised patients to refrain from refined sugar consume. It is possible that a favorable effect on endothelial vasodilation in our sample could be additionally attributed to that.

### **Vascular function and exercise**

We used three different exercise protocols including equal amount (one hour daily) and different exercise intensities. In our sample, although all groups showed improved FMD, amelioration of lipids and risk factors of CVD, as well as markers of insulin resistance, it appeared that Low/Carb diet with more intensive exercise programs exerted somehow distinct responses, as a trend towards improvement in FMD in comparison to LowFat/Advice was observed in the two groups respectively. All arms improved heart rate at 12<sup>th</sup> week, although the LowCarb/Fitness group had significant lower values when compared to others. The fact that high intensity subjects had FMD values comparable to those of moderate intensity could imply that the targeted intensity was not achieved in LowCarb/Fitness group. However, in the fitness group, both

baseline and peak workload double product in all consecutive sessions were progressively higher while heart rate declined, highlighting heart work economy achieved (data not showed).

In the high intensity group we observed a further reduction in systolic, diastolic and pulse pressure values, heart rate, and CRP levels, perhaps indicating some degree of additional risk protection afforded by higher exercise intensity. Pulse pressure is mainly determined by the distensibility of large arteries and by the timing and intensity of reflected waves, the pattern of ventricular ejection and heart rate (26). This has relevant pathophysiological implications, since pulse pressure has a linear and independent relation with risk (27). In our study, these reductions were sustained after adjusted to weight loss.

Endothelial dysfunction has been recognized as an independent predictor of future cardiovascular events. Even though our patients were not diabetics nor had overt cardiovascular disease, they expressed mean FMD below values considered normal in healthy subjects at baseline (19,28,29). Persistent impairment of endothelial vasomotor function despite optimized therapy is an independent predictor of events (30).

### **Lifestyle intervention and risk reduction**

Although relatively young and non diabetics, patients in our study had HOMA-IR levels compatible with insulin resistance for this multiethnic population (31), which we showed to be significantly reduced in the three groups after the intervention. Insulin and HOMA-IR responses shared the same favorable outcome, without difference between interventions. This was clearly associated to weight reduction, but not exclusively, since the effects persist after adjustment. For HOMA-IR, insulin levels, IGF-1 and waist circumference the difference between 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> weeks was

significant after adjusting for percentual weight loss. This finding suggests that weight reduction is important but not the exclusive factor implied in these metabolic pathways, suggesting a lifestyle attributable protection. Others have demonstrated that adiposity at baseline or change in weight were not predictors of improvement in FMD in an exercise exclusive intervention at workplaces in 72 sedentary employees, but reduction in total and LDL cholesterol, systolic, diastolic pressure joined with Peak VO<sub>2</sub> did (32). In fact, we designed a combined intervention with both diverse diet and exercise protocols indicating a beneficial vascular protection with this dual approach.

The relevance of the observed decrease in systolic and diastolic pressure and maintenance of these levels after one year is important in the clinical context. Stroke mortality reduction of 10% and 7% reduction in cardiovascular death were associated with a 2mm reduction in systolic arterial pressure levels, sustained after one year (33). Blood pressure decrease could be a proxy of clinical outcomes in a lifestyle intervention that can be implemented easily, adding alimentary plans to usual diet, and using structured and accessible ways to exercise. Our data suggests that added to a healthy LowCarb diet, pedometer use for 10,000 steps daily is associated with a favorable profile maintained after one year. A systematic review evaluating pedometers showed that intervention participants significantly decreased their systolic blood pressure by 3.8mm Hg, associated with greater baseline systolic blood pressure (34).

There are equivocal data regarding the influence of adherence to a training program with high intensity exercise, and another difficulty in this scenario is lack of time (35). In dietary interventions, attrition is usual, and rates of attendance have been strongly associated with weight loss (36). In our study, even after six months and one year without supervision, patients maintained the reduced weight, waist, fat proportion and lowered arterial pressure in all intervention arms. Our rate of adherence was high



during the trial, and our 88% one year follow up was comparable to population-based structured diet interventions in more restricted settings (7,37), but when compared to these trials, our weight and fat loss was higher. This may reflect high motivation level of our patients, but maybe a marker of efficacy of the recommendations, easily accomplished in everyday routine and cultural-related food habits.

### **Study limitations**

We acknowledge that a control group without any intervention and a group with diet without exercise or the opposite could provide answers regarding the isolated effects of exercise intensity and macronutrients. However, in lifestyle interventions an active arm as control seems to be more related to clinical reality. We evaluated different metabolic pathways of endothelial dysfunction, insulin resistance and MetS, but we did not measure directly muscle measures of oxidative metabolism and muscle fiber physiology, that could highlight the intensity training. We also did not measure directly markers of high intensity exercise in the LowCarb/Fitness arm; instead we used heart rate as a proxy of that.

### **Conclusions**

In summary, our data showed that structured LowFat diet or LowCarb generic counseling based on ordinary daily meals, added to either moderate or high-intensity exercise were equally effective in restoring vascular function and metabolic parameters in MetS patients. Clinical implication of this finding is that CVD risk prevention can be successfully obtained early on the course of MetS, in a fairly young age in otherwise healthy individuals. Moreover, simple interventions that can be assimilated in a daily

routine appear to achieve desirable clinical, vascular and metabolic control, lowering the burden of CV risk and type 2 diabetes development in this population.

## REFERENCES

1. Suzuki T, Hirata K, Elkind MS, et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Am Heart J* 2008;156:405-10.
2. Franco C, Andersson B, Lonn L, Bengtsson BA, Svensson J, Johannsson G. Growth hormone reduces inflammation in postmenopausal women with abdominal obesity: a 12-month, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2644-7.
3. Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW, et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2885-92.
4. Brock DW, Davis CK, Irving BA, et al. A high-carbohydrate, high-fiber meal improves endothelial function in adults with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2313-5.
5. Padilla J, Harris RA, Fly AD, Rink LD, Wallace JP. The effect of acute exercise on endothelial function following a high-fat meal. *Eur J Appl Physiol* 2006;98:256-62.
6. Halton TL, Willett WC, Liu S, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006;355:1991-2002.
7. Sacks F, Bray G A., et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-873.

8. Clifton PM, Keogh JB, Foster PR, Noakes M. Effect of weight loss on inflammatory and endothelial markers and FMD using two low-fat diets. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1445-51.
9. Goto C, Higashi Y, Kimura M, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003;108:530-5.
10. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008;118:346-54.
11. Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, et al. Effects of exercise training intensity on pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care* 2009;32:1807-11.
12. Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, et al. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). *Am J Cardiol* 2007;100:1759-66.
13. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
14. Association AH. Step I, step II and TLC diet - available at [:http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4764](http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4764).
15. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.

16. NIH NIOH. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: NIH Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996;64:524S-532S.
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
19. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
20. Juonala M, Viikari JS, Rasanen L, Helenius H, Pietikainen M, Raitakari OT. Young adults with family history of coronary heart disease have increased arterial vulnerability to metabolic risk factors: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1376-82.
21. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes* 1997;46:1001-9.
22. Scuteri A, Tesouro M, Rizza S, et al. Endothelial function and arterial stiffness in normotensive normoglycemic first-degree relatives of diabetic patients are independent of the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:349-56.

23. Fappa E, Yannakoulia M, Pitsavos C, Skoumas I, Valourdou S, Stefanadis C. Lifestyle intervention in the management of metabolic syndrome: could we improve adherence issues? *Nutrition* 2008;24:286-91.
24. Phillips SA, Jurva JW, Syed AQ, et al. Benefit of low-fat over low-carbohydrate diet on endothelial health in obesity. *Hypertension* 2008;51:376-82.
25. Baynard T, Carhart RL, Jr., Weinstock RS, Ploutz-Snyder LL, Kanaley JA. Short-term exercise training improves aerobic capacity with no change in arterial function in obesity. *Eur J Appl Physiol* 2009;107:299-308.
26. Schillaci G, Pirro M, Mannarino E. Assessing cardiovascular risk: should we discard diastolic blood pressure? *Circulation* 2009;119:210-2.
27. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:243-50.
28. Vona M, Rossi A, Capodaglio P, et al. Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:1039-46.
29. Vona M. CGM, Iannino T; Ferrari E; Bogousslavsky J; von Segesser LK. Effects of different types of exercise training followed by detraining on Endothelium-dependent Dilatation in Patients with Recent Myocardial Infarction. *Circulation* 2009;119:1601-1608.
30. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:323-30.

31. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:281-7.
32. Lippincott MF, Desai A, Zalos G, et al. Predictors of endothelial function in employees with sedentary occupations in a worksite exercise program. *Am J Cardiol* 2008;102:820-4.
33. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
34. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007;298:2296-304.
35. Hawley JA, Gibala MJ. Exercise intensity and insulin sensitivity: how low can you go? *Diabetologia* 2009;52:1709-13.
36. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
37. Shai I SD, Henkin Y et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean or low fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, as doenças cardiovasculares respondem por quase 70% dos óbitos, atingindo estratos populacionais bem mais jovens em comparação com países europeus ou da América do Norte. Além disso, as doenças cardiovasculares em seu conjunto são responsáveis pelo maior percentual de gastos com atenção médica hospitalar no grupo das doenças crônicas não transmissíveis. Contribuem para isso o envelhecimento da população, o estilo de vida com um aumento do consumo de alimentos industrializados, processados e refinados, o crescimento dos índices de obesidade e o sedentarismo. Os índices de sobrepeso e obesidade vem crescendo na população brasileira de forma progressiva, atingindo todos os estratos sociais, inclusive parcelas de mais baixa renda e escolaridade. Conseqüentemente, aumentou a incidência de diabetes tipo 2 e suas conseqüências no aumento global doença cardiovascular, todos vinculados à mesma via de causalidade que agrega resistência à insulina, disfunção endotelial, inflamação e domínios biológicos relacionados ao sistema vascular, ao tecido adiposo e à regulação do balanço metabólico. Por fim, projeções mundiais sugerem que em 15 anos, 300 milhões de indivíduos serão afligidos pelo diabetes tipo 2.

A Síndrome Metabólica, esse conjunto de fatores de risco que mais frequentemente vêm agrupados e que determina um risco maior do que a soma de cada um individualmente, pode representar uma janela para o entendimento mais claro e a reversão deste solo comum de causalidade entre o diabetes, a doença cardiovascular e as doenças crônicas associadas à vida moderna.

As evidências científicas demonstram que o melhor tratamento para a Síndrome Metabólica é feito pela adoção de um estilo de vida saudável. Recentes metanálises



avaliando intervenções para a reversão de obesidade não tem respostas claras para a pergunta sobre qual intervenção é mais efetiva tendo como alvo reversão global de risco. Ainda é controversa qual a melhor prescrição alimentar e de atividade física, em que quantidade e intensidade devem ser realizadas e que proporcionem a maior redução de risco em relação à sensibilidade à insulina e à disfunção endotelial, marcadores reversíveis de evolução para diabetes tipo 2 e doença aterosclerótica. Editoriais que comentam estudos científicos avaliando dieta, resistência à insulina, aterogênese e fisiologia do exercício são concordantes ao afirmar que há uma necessidade de estudos avaliando indivíduos no período anterior à hiperglicemia e cardiopatia, com intervenções que obedecem a padrões culturais distintos, e que possam ser reproduzidas no cotidiano, para além de cada ensaio clínico. Neste sentido, conhecimento da fisiologia cardiovascular do exercício e mecanismos associados a aterogênese devem preferencialmente ser transcritos para o dia a dia possibilitando sua execução dentro da rotina diária de cada indivíduo..

Neste cenário, nosso estudo parece responder a algumas destas perguntas em indivíduos que já apresentam o elo comum da disglucemia, dislipidemia, disfunção endotelial e inflamação, mas que ainda não expressaram desfechos clínicos. Buscamos avaliar a efetividade de um conjunto de atitudes em relação à alimentação, de uma dieta prudente e cardioprotetora calcada nos padrões alimentares de nosso país, que possa ser mantida nas diferentes circunstâncias de vida, associadas a diferentes graus de intensidade de atividade física, mas com a mesma quantidade: diariamente. As intervenções levaram à reversão de da síndrome metabólica em 64% dos sujeitos estudados, redução dos lípides em torno de 20% sem fármacos, melhora da função endotelial, diminuição de marcadores inflamatórios e uma impressionante redução nos níveis da pressão arterial. Após seis meses e um ano de seguimento, os pacientes em

média mantiveram o peso final da intervenção, assim como reduzidos índices de gordura corporal e visceral e níveis tensionais. Observamos uma tendência de maior proteção com a restrição de açúcares associada a exercício físico mais estruturado, como os podômetros a 10.000 passos diários, e de maior intensidade, como no grupo do condicionamento.

Acreditamos que nossos dados possam contribuir para agregar conhecimento em uma perspectiva mais ampla de prevenção da doença cardiovascular e do diabetes tipo 2.

## ANEXO I – Consentimento Livre e Esclarecido



**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**

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

Prezado Sr/a. \_\_\_\_\_ :

Estamos conduzindo um estudo que procura avaliar o impacto da dieta e exercício físico regular nos riscos que a obesidade acarreta para o sistema cardiovascular e metabólico. O (a) senhor(a) será avaliado(a) através de coleta de 10 ml de sangue para análises convencionais de glicose, gorduras no sangue e alguns marcadores que tem sido associados a uma maior chance de progressão para diabete e para doenças cardiovasculares. Além disso, sua capacidade física e segurança para a realização de exercício será aferida com a realização de um teste de esforço em esteira ergométrica, e um teste de sobrecarga oral de glicose será realizado. Este teste, conhecido popularmente como curva glicêmica, mede a glicose no sangue após a ingestão de uma solução açucarada contendo 75 g de glicose. O(a) Sr (a) deverá se manter sentado após a ingestão e fará uma coleta de sangue duas horas depois da ingesta, que permitirá definir se apresenta diabete melito ou uma situação conhecida como síndrome metabólica, que está associada a um elevado risco de desenvolver doença cardiovascular no futuro. Após a ingestão da solução de glicose, podem ocorrer sintomas como desconforto abdominal e náuseas, mas geralmente são de curta duração e não precisam nem mesmo intervenção com remédios. Após essa avaliação inicial, o senhor participará da pesquisa que visa avaliar intervenções que possam ser efetivas

para prevenir complicações metabólicas e cardíacas em indivíduos com diminuição da tolerância à glicose.

O(a) Sr(a) receberá orientação para uma dieta saudável que leva em conta ingestão de alimentos com uma frequência e quantidade controladas, de acordo com nossos hábitos alimentares, que busca a diminuição do peso, pressão arterial e risco cardiovascular. Além disso, também por sorteio o(a) Sr(a) deverá fazer parte de um grupo de exercícios com acompanhamento 3 vezes por semana durante 45 minutos, ou com recomendação de caminhadas diárias buscando alcançar pelo menos 10.000 passos ao dia, que serão registrados em um pequeno aparelho colocado em sua cintura - podômetro.

No início da pesquisa e em mais duas ocasiões com intervalo de 6 semanas, será avaliada a função de seus vasos sanguíneos por meio de ecografia vascular de alta resolução. Esse é um exame que utiliza ultrassom e um aparelho simples parecido com o de verificação da pressão arterial, e permite mostrar se alterações muito precoces associadas a aterosclerose já estão presentes em seus vasos sanguíneos – a chamada vasodilatação endotélio-dependente. É um exame não invasivo, ou seja, nenhum procedimento que retire sangue ou tecido de seu corpo será realizado, ele é indolor e não lhe acarreta nenhum risco.

No início da pesquisa, após 6 semanas e após 12 semanas serão retirados mais 4 ml de sangue venoso para a realização dos exames bioquímicos que dosam no sangue a glicose, insulina, gorduras e marcadores de risco para aterosclerose, bem como da regulação de sua insulina.

O Sr/a. é livre para escolher participar ou não deste estudo, e a sua recusa não implicará em nenhum prejuízo neste hospital. As informações obtidas estarão à sua

disposição ou ao seu médico se assim o desejar. Os resultados obtidos serão utilizados pela equipe médica que presta sua assistência, e podem ser importantes para definir intervenções que diminuam a mortalidade associada a obesidade, à síndrome metabólica e a doenças cardiovasculares, e talvez na prevenção do diabetes melito.

Os potenciais riscos e desconfortos com sua participação neste estudo são muito baixos, já que não está envolvida a administração de remédios. Podem surgir dores articulares ou musculares durante o exercício ou a realização da esteira ergométrica, e algum desconforto local durante a realização da ecografia vascular de alta resolução. As intervenções alimentares e de mudanças de estilo de vida que o Sr (a) receberá já se mostraram seguras em outros trabalhos científicos, e os potenciais benefícios de sua participação incluem melhora da qualidade de vida, uma possível redução no seu risco para doenças cardiovasculares e para desenvolver diabetes melito.

Se estiver de acordo participar deste estudo, por favor assine na linha abaixo.

\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

paciente

Dra Beatriz Seligman

Dra Nadine Clausell

Fone: 93179004

Fone: 99685405

**Termo de Compromisso para Utilização de Dados**

**Título do Projeto**

<p>EFEITOS DE ORIENTAÇÃO ALIMENTAR E EXERCÍCIO SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL, MARCADORES DE INFLAMAÇÃO, RESISTÊNCIA À INSULINA E RISCO CARDIOVASCULAR</p> <p>ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME METABÓLICA</p>	<p><b>Cadastro no GPPG</b></p> <p><b>07033</b></p>
---	--

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, \_15\_\_ de \_janeiro de 2007.

<b>Nome dos Pesquisadores</b>	<b>Assinatura</b>
Beatriz Graeff Santos Seligman	
Nadine de Oliveira Clausell	
Carisi Anne Polanczyk	

## **ENCARTE 1**

### **Recomendações Pragmáticas Alimentares e de Estilo de Vida**