



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS
FACULDADE DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUACAO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES



CARLOS ALBERTO DA SILVA

**TREINAMENTO AERÓBIO DE ALTA INTENSIDADE MELHORA A
VASODILATAÇÃO DEPENDENTE DO ENDOTÉLIO EM PACIENTES COM
SINDROME METABÓLICA OU DIABETES MELLITUS TIPO 2**

TESE DE DOUTORADO

PORTO ALEGRE
2006

CARLOS ALBERTO DA SILVA

**TREINAMENTO AERÓBIO DE ALTA INTENSIDADE MELHORA A
VASODILATAÇÃO DEPENDENTE DO ENDOTÉLIO EM PACIENTES COM
SINDROME METABÓLICA OU DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Tese apresentado ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

Orientador: Dr. Jorge Pinto Ribeiro

PORTO ALEGRE

2006

“Dedico este trabalho: a meus Pais, Neri Virtuoso da Silva e Maria Aparecida da Silva, como gratidão pelos ensinamentos que me deram por toda a vida; a mãe de meus filhos, Cátia Maria Sprung da Silva, por ter estado ao meu lado e; a meus filhos, Carlos Alberto Sprung da Silva e Carlos Otávio Sprung da Silva, motivo de minha existência hoje”.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, por sua orientação sempre atenciosa e por um aprendizado inesquecível.

Á Sirlei Ferreira Reis, pela sua paciência e atenção a todos acadêmicos desta Pós-Graduação e, por muitas vezes uma amiga especial.

Ao Dr. Tales de Carvalho, por seu apoio no início desta caminhada.

Ao Dr. Marcus Serafim, por sua amizade e colaboração na fase de coleta de dados desta pesquisa.

Ao Dr. Júlio César Amaral de Ulhoa Canto e o Dr. Ronaldo Ernani da Silva, por sua colaboração na fase de coleta de dados desta pesquisa.

Á Clínica Uniângio, por meio do Dr. Edson Botura, e pela sua participação na fase de coleta de dados desta pesquisa.

Á Clínica Unicardio/HSC, em nome do Dr. Siegmar Starke.

Ao Setor de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular da Unicardio/HSC em nome de todos os seus funcionários, pacientes e colaboradores, em Blumenau, Santa Catarina.

Ao Laboratório Santa Catarina, em nome do Dr. Marco Antonio Ribeiro Malschitzky, por sua colaboração na fase de coleta de dados da pesquisa.

Á Neuzi Schotten, Secretária Municipal de Educação do município de Pomerode, Santa Catarina, por seu apoio e incentivo.

Á Dóris Mathias Selhorst, Diretora da Escola de Educação Básica Prof. Vidal Ferreira, por sua paciência e atenção, bem como, aos professores deste educandário.

Á Unifebe e a Furb, Universidades em que trabalho e que me apoiaram.

Á Profª. Suzana Cristina Domenech e a Profª. Daniela Benzano, que colaboraram diretamente com a análise dos dados deste trabalho.

E, aqueles que indiretamente colaboraram na confecção deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2. Como a disfunção endotelial precede o desenvolvimento da doença cardiovascular, seria desejável identificar e tratar a disfunção endotelial antes que a aterosclerose se desenvolva. Hoje, existe evidência clara para sustentar o efeito protetor do exercício físico regular em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus. O que está menos claro é a relação da intensidade de treinamento e melhora na função endotelial.

Objetivo: Avaliar o efeito de um programa de exercício físico, de alta e baixa intensidade, na função endotelial de pacientes com Síndrome Metabólica ou Diabetes Mellitus Tipo 2.

Métodos: Foram estudados 31 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 ou síndrome metabólica, de idade média (\pm DP) de 58 ± 6 anos, randomizados para treinamento aeróbio de alta intensidade (AI: 75 a 85% frequência cardíaca máxima, $n = 10$), treinamento aeróbio de baixa intensidade (BI: 50 a 60% frequência cardíaca máxima, $n = 10$) e controle ($n = 11$). O treinamento foi realizado por 50 minutos, 4 vezes por semana. Antes e após 6 semanas de treinamento, os sujeitos realizaram teste de esforço e estudo da função endotelial, por ultra-som de alta resolução da artéria braquial, avaliados após hiperemia reativa (dependente do endotélio) e após administração de nitrato (independente do endotélio).

Resultados: O programa de treinamento aeróbio de alta intensidade resultou em um maior aumento da capacidade funcional, avaliado pelo tempo máximo tolerado no teste de esforço (AI antes $9,39\pm 1,22$ minutos e depois $12,12\pm 1,24$ minutos; BI antes $8,84\pm 1,82$ minutos e depois $10,41\pm 1,99$ minutos; Controle antes $9,36\pm 1,21$ minutos e depois $8,96\pm 1,35$ minutos; $p < 0,05$). A diferença no diâmetro do vaso após hiperemia foi significativamente maior para o grupo de alta intensidade (AI antes $4,28\pm 0,73$ mm e depois $5,62\pm 0,95$ mm; BI antes $4,24\pm 0,49$ mm e depois $5,01\pm 0,56$ mm; Controle antes $4,31\pm 0,37$ mm e depois $4,23\pm 0,23$ mm; $p < 0,05$). Após nitrato, não houve diferença significativa para nenhum dos grupos (AI antes $5,13\pm 1,17$ mm e depois $5,20\pm 1,10$ mm;

BI antes $4,93 \pm 0,88$ mm e depois $5,07 \pm 0,70$ mm; Controle antes $4,96 \pm 0,36$ mm e depois $4,62 \pm 0,36$ mm; $p = 0,565$).

Conclusões: Quando comparado ao treinamento aeróbio de baixa intensidade e controle, o treinamento aeróbio de alta intensidade melhorou a capacidade funcional e resposta vasodilatadora dependente do endotélio, em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2. Estes achados sugerem que o treinamento físico de alta intensidade possa ser considerado como alternativa preventiva nestes pacientes.

Palavras-Chave: Consumo de Oxigênio. Vasodilatação Dependente do Endotélio. Treinamento Físico. Intensidade. Ultrasonografia. Síndrome Metabólica. Diabetes Mellitus Tipo 2.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease is the major cause of morbidity and mortality in patients with the metabolic syndrome or diabetes mellitus type 2. As the endothelial dysfunction precedes the development of cardiovascular disease, it would be desirable to identify and treat the endothelial dysfunction before the development of atherosclerosis. There is currently clear evidence to support the protective effect of regular physical exercise on patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus. What is less clear is the relationship between training intensity and improvement in endothelial function.

Objective: Evaluate effect of a physical exercise program, of high and low intensity, on endothelial function of patients with Metabolic Syndrome or Diabetes Mellitus Type 2.

Methods: Thirty one patients with Diabetes Mellitus type 2 or metabolic syndrome were studied, with mean age (\pm SD) of 58 ± 6 years, randomized for high intensity aerobic training (AI: 75-85% of maximum heart rate, $n = 10$), low intensity aerobic training (BI: 50-60% maximum heart rate, $n = 10$) and control ($n = 11$). The training was performed for 50 minutes, four times a week. Before and after 6 weeks of training, subjects performed the exercise testing and had been studied for endothelial function, by high resolution ultrasound of the brachial artery, assessed after reactive hyperemia (endothelium dependent) and after nitrate administration (endothelium independent).

Results: The high intensity aerobic training resulted in a higher increase of the functional capacity, assessed by maximum tolerated time on the exercise testing (AI before 9.39 ± 1.22 minutes and after 12.12 ± 1.24 minutes; BI before 8.84 ± 1.82 minutes and after 10.41 ± 1.99 minutes; Controls before 9.36 ± 1.21 minutes and after 8.96 ± 1.35 minutes; $p < 0.05$). The diameter difference of the vessel after hyperemia was significantly higher for the high intensity group (AI before 4.28 ± 0.73 mm and after 5.62 ± 0.95 mm; BI before 4.24 ± 0.49 mm and after 5.01 ± 0.56 mm; Controls before 4.31 ± 0.37 mm and after 4.23 ± 0.23 mm; $p < 0.05$). After nitrate, there was no significant difference for none of the groups (AI before 5.13 ± 1.17 mm and after 5.20 ± 1.10 mm; BI before 4.93 ± 0.88 mm after 5.07 ± 0.70 mm; Controls before 4.96 ± 0.36 mm and after 4.62 ± 0.36 mm; $p = 0.565$).

Conclusions: When compared to the low intensity aerobic training and controls, the high intensity aerobic training improved the functional capacity and vasodilator response

endothelium-dependent in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2. These findings suggest that physical training of high intensity might be considered as a preventive alternative in those patients.

Key-Words: Oxygen Consumption. Endothelium-Dependent Vasodilatation. Physical Training. Intensity. Ultrasonography. Metabolic Syndrome. Diabetes Mellitus Type 2.

ABREVIATURAS

SM	Síndrome Metabólica
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
HA	Hipertensão Arterial
RI	Resistência à Insulina
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
Tg	Triglicerídeos
HbG	Hemoglobina Glicada
CC	Circunferência de Cintura
TGP	Tolerância a Glicose Prejudicada
NO	Óxido Nítrico
eNOS	Síntese de Óxido Nítrico
ROS	Espécies de Oxigênio Reativo
ACE	Enzima Conversora da Angiotensina
VO ₂ máx.	Volume Máximo de Oxigênio
DAC	Doença Arterial Coronariana
FMD	Vasodilatação Mediada pelo Fluxo
ECG	Eletrocardiograma
2D	Imagem Bidimensional
IMC	Índice de Massa Corporal
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
FC	Frequência Cardíaca
NTG	Nitroglicerina
TM	Trombomodulina
TFPI	Inibidor do Caminho do Fator do Tecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
ADMA	Dimetilarginina Assimétrica no Plasma

ACh	Acetilcolina
MET	Equivalente Metabólico
Kcal	Kilocaloria
GAI	Grupo Alta Intensidade
GBI	Grupo de Baixa Intensidade
GC	Grupo Controle

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema da posição do Transdutor na Fossa Antecubital e a Imagem do Ultra-som da Artéria Braquial.....	26
Figura 2	Imagem da Artéria Braquial vista pelo Ultra-som, longitudinalmente, em um paciente do estudo: a), b) e c).....	28
Figura 3	Representação Gráfica do Percentual da Frequência Cardíaca, dos Grupos de Treinamento, por Sessão.....	30
Figura 4	Representação Gráfica do Tempo Gasto para Execução do Teste de Esforço dos Sujeitos da Pesquisa, por Grupo.....	32
Figura 5	Representação Gráfica da Dilatação da Artéria Braquial, Dependente do Endotélio, por Grupo, pós Hiperemia Reativa.....	34
Figura 6	Representação Gráfica da Diferença da Média, Antes e Depois, da Dilatação da Artéria Braquial (Hiperemia Reativa).....	35
Figura 7	Representação Gráfica da Dispersão Linear da Dilatação da Artéria Braquial Versus: a) Δ duração do Teste de Esforço; c) Δ Glicose de Jejum; b) Δ Lipoproteína de Baixa Densidade - LDL e; d) Δ Hemoglobina Glicada.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização dos Sujeitos do Estudo, em seus Respectivos Grupos.....	29
Tabela 2	Valores das Médias com Desvio-Padrão e Medianas com EP, das Variáveis Estudadas.....	31
Tabela 3	Valores das Médias e Desvio-Padrão da Função Endotelial.....	33

LISTA DE APÊNDICE

Apêndice A	Formulário de Informação ao Indivíduo e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	57
------------	--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVO	21
3 METATERIAL E MÉTODOS	22
3.1 PACIENTES.....	22
3.2 PROTOCOLO.....	22
3.3 PROGRAMA DE TREINAMENTO AERÓBIO.....	23
3.4 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL.....	24
3.5 MEDIDAS LABORATORIAIS.....	24
3.6 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL.....	25
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
4 RESULTADOS	29
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS SUJEITOS.....	29
4.2 PROGRAMA DE TREINAMENTO.....	30
4.3 TESTE DE ESFORÇO.....	31
4.4 ESTUDO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL.....	32
5 DISCUSSAO	37
5.1 LIMITAÇÕES.....	42
6 CONCLUSOES	44
REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE	57
ARTIGO EM LÍNGUA INGLÊSA	60
AEROBIC TRAINING OF HIGH-INTENSITY IMPROVES VASODILATATION ENDOTHELIUM-DEPENDENT IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME OR DIABETES MELLITUS TYPE 2	61
ABSTRACT	61
1 INTRODUCTION	63
2 OBJECTIVE	68
3 METHODS	69
4 RESULTS	76

5 DISCUSSION	84
6 CONCLUSION	90
REFERENCES	91
APPENDIX	103

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, as condições de vida e de saúde têm melhorado de forma contínua e sustentada na maioria dos países, graças ao progresso político, econômico, social e ambiental, bem como aos avanços na medicina e na saúde pública. Os relatórios sobre saúde mundial (1) e da região das Américas (2), são conclusivos a respeito. No entanto, a rapidez e extensão da urbanização, que são características importantes inseridas neste contexto, provocaram agressivas modificações no estilo de vida das pessoas, muito principalmente, nos hábitos dietéticos e na redução do nível de atividade física.

Diante disto, examinando-se as condições de morbi-mortalidade prevalentes, verifica-se a diminuição de alguns problemas de saúde, como é o caso de certas doenças infecto-parasitárias e condições ligadas à falta de infra-estrutura básica; em contrapartida, observa-se o crescimento de outros problemas de saúde, entre os quais se destacam as doenças crônicas não-infecciosas, tais como doenças do aparelho circulatório, neoplasias, intolerância à glicose, diabetes mellitus e síndrome metabólica.

O diabetes mellitus constitui-se, atualmente, um dos mais importantes problemas de saúde mundial. Estima-se que nos EUA, de uma população total adulta de 273,8 milhões, 21,4 milhões são diabéticos (prevalência de 7,8%); na América do Sul de 233 milhões de adultos, 8,6 milhões são diabéticos (prevalência de 3,7%) (3). No Brasil, segundo o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão e ao Diabetes Mellitus, 2,9 milhões de indivíduos foram identificados com suspeitas de diabetes mellitus, sendo que a Região Sul obteve a maior prevalência com 18,6% do total de casos (4). Prevalência de grande importância é a por grupo etário, o qual na população brasileira de 30-69 anos é de 7,8%, intensificado no grupo etário de 60-69 anos com uma prevalência de 17,43% (5).

No que diz respeito às conseqüências dessa doença, ela está entre as dez principais causas básicas de mortalidade no país (6). O Estudo ATTICA, que foi desenvolvido em Atenas, na Grécia, aponta uma epidemiologia de diabetes parecida com a dos americanos. Em uma população de 3042 sujeitos com risco de doença cardiovascular aterosclerótica,

7% destes tinham diabetes (7). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 194 milhões de sujeitos têm diabetes ao redor do mundo, e este número pode duplicar até o ano de 2025, devido ao crescimento da população, idade, dietas não saudáveis, obesidade e, estilo de vida sedentário (8). Wild e cols. dizem que a epidemia diabética cresce assustadoramente, mostrando que uma prevalência mundial vista no ano 2000 de 2,8%, aproximadamente 171 milhões, é estimado para o ano 2030 ser de 4,4%, aproximadamente 366 milhões em todo o mundo, bem como, sendo mais alto em homens do que mulheres, justificada não somente pela manutenção da obesidade central, mas também pela mudança demográfica e pelo aumento do número de pessoas com mais de 65 anos de idade (9). Existem diferentes tipos de diabetes mellitus, e o de maior prevalência, alcançando entre 90 e 95% do total de casos, é o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o qual acomete indivíduos de meia idade, e atribui-se sua causa a uma forte predisposição genética, além de fatores ambientais, tais como: sedentarismo e um excesso de ingestão calórica. O diabetes mellitus está associado com um aumento marcante de doença cardiovascular, e esse agravo parece ser causado num estado pré-diabético (10).

Geralmente, anterior ao Diabetes, vem à síndrome metabólica, que é caracterizada pela soma de três ou mais fatores de risco cardiovascular, correspondente glicose elevada, obesidade abdominal, hipertensão arterial, triglicérides elevados e HDL-colesterol baixo (11). Ela é uma complicação dos fatores caracterizados pela resistência à insulina, combinados com outros fatores de risco cardiovasculares. A International Diabetes Federation (IDF) acredita que a síndrome metabólica está potencializando as epidemias gêmeas globais do diabetes tipo 2 e doença cardiovascular (12). Os fatores de risco incluem aqueles apontados pelo ATP III, como hiperglicemia, hipertensão, obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e, HDL colesterol (13). Sua prevalência atual nos EUA estima aproximadamente 22% nos adultos e, após ajuste para a idade, alcança o índice de 24% da população (14). Os resultados do Estudo InterASIA indicam que 64 milhões (13,7%) de adultos com idade entre 35 e 74 anos tem a síndrome metabólica, como definida pelo ATP III (15). Steinbaum mostrou que, de acordo com o senso de 2000, aproximadamente 47 milhões de americanos foram diagnosticados com síndrome metabólica (13). As pessoas com síndrome metabólica estão duas vezes mais propensas a

morrer de doença cardiovascular e três vezes mais propensa a ter uma síndrome coronária aguda ou acidente vascular encefálico se comparadas com pessoas sem síndrome metabólica (12). Ao todo, quase 200 milhões de pessoas no mundo têm síndrome metabólica, onde destas, 80% irão morrer de doença cardiovascular.

Fato de considerável importância é de que o mau controle do diabetes mellitus e da síndrome metabólica pode levar à lesão vascular. Indivíduos diabéticos e com fatores de risco associados (síndrome metabólica) têm uma aumentada morbidade e mortalidade cardiovascular. O endotélio vascular tem sido estudado quanto as suas estruturas e funções que são importantes, na regulação da homeostase do sistema vascular no indivíduo diabético e com síndrome metabólica (16-21). Especificamente, no diabetes mellitus a função endotelial parece estar prejudicada (22). A disfunção endotelial é caracterizada por uma vasodilatação dependente do endotélio prejudicada, e está associada a uma forte tendência de uma agregação plaquetária, proliferação das células musculares lisas, adesão leucocitária e, conseqüentemente, ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose (23). Ela tem sido implicada na patogênese da doença vascular evoluída do descontrole do diabetes mellitus (24). Estudos providenciam suporte para a visão de que a síndrome metabólica está caracterizada por uma soma de fatores de risco e a disfunção endotelial (25).

Os mecanismos fisiopatológicos que aceleram o progresso da disfunção vascular no endotélio parecem estar relacionados às alterações metabólicas, decorrentes da hiperglicemia, das alterações de lipídeos e da resistência à insulina (26). As complicações do diabetes, principalmente as microvasculares, ocorrem na presença de hiperglicemia, já iniciada com a tolerância á glicose prejudicada (TGP). A hiperglicemia inibe a vasodilatação dependente de óxido nítrico (NO). A disfunção endotelial vascular é um aspecto fundamental de todas as complicações de TGP e, ela se desenvolve, em grande parte, como uma conseqüência de defeitos adquiridos da sinalização do NO. Nas células do músculo liso endotelial, o NO tem, ao menos, dois papéis de importância crítica e competitiva: a sinalização vasodilatadora, a qual a insulina, bradicinina, acetilcolina e corte mecânico de estresse (“shear stress” ou “esteresse de cisalhamento”), produzem NO pela síntese de óxido nítrico (eNOS), que depois de gerado, o NO se difunde localmente para causar a vasodilatação arterial; e a desintoxicação das espécies de oxigênio reativo

(ROS), a qual consome NO, e assim menos NO estará disponível para a vasodilatação (21, 27). Portanto a hiperglicemia gera ROS tóxico e, leva a um esgotamento multifatorial de NO.

A lesão endotelial tem sido implicada na patogênese da doença vascular diabética e da síndrome metabólica, bem como em baixa sensibilidade à insulina, dislipidemia, em hipertensão e também entre os tabagistas ativos e passivos, levando como via final comum às doenças cardiovasculares (28-33). Alguns investigadores consideram que a disfunção endotelial é uma manifestação prematura e integral da doença aterosclerótica, causada pelos variados fatores de risco cardiovascular (19, 34-37), e que a melhora na função endotelial reflete benefício antiaterogênico (19). As complicações ateroscleróticas ocorrem repentinamente, porém, elas estão a longo tempo se constituindo, de forma assintomática. Um endotélio normal e saudável está exposto a uma variedade de fatores prejudiciais. Eventualmente, o tecido saudável é prejudicado, onde resulta a disfunção endotelial, e se o dano persistir, ocorrerão lesões engrandecidas na parede dos vasos, e placas ateroscleróticas se desenvolvem, carregando o risco de ruptura dos mesmos (38-40).

Portanto, disfunção endotelial precede o diabetes mellitus, considerando-a uma anormalidade precoce e composta pelos aspectos clínicos que caracterizam a síndrome metabólica (16), como: hipertensão arterial (41); obesidade visceral (42); hipertrigliceridemia (43); HDL-C baixo e LDL-C alto (44); e diabetes mellitus (35); embora que os mecanismos subjacentes dessas associações ainda não tenham sido totalmente identificados.

Quanto ao seu tratamento, estudos têm demonstrado que a disfunção endotelial pode ser atenuada por uma variedade de intervenções, como em tentativas de redução do colesterol (45-48), com antioxidantes (49-51), na inibição da enzima conversora da angiotensina – ACE (52-54), na terapia insulínica (44), na terapia de reposição hormonal (55-57), na suplementação com L-Arginina (30, 58) e, pelo exercício físico (59-63).

O treinamento de exercício físico em animais melhorou a vasodilatação dependente do endotélio, como em cachorros (64) e em ratos (65, 66). Especificamente, o treinamento físico resulta em uma melhora significativa na disfunção endotelial em populações de homens saudáveis (67), de jovens saudáveis (68), de hipertensos (69), de

indivíduos com doença arterial coronariana (70), de indivíduos com doença arterial periférica (71), de dislipidêmicos (72) e de indivíduos com insuficiência cardíaca (73, 74). Em indivíduos diabéticos, o exercício físico de leve a moderada intensidade melhora a função endotelial (19, 20, 75, 76). Inversamente, um estudo com sujeitos saudáveis jovens de ambos os sexos (77), outro com sujeitos com risco de doença arterial coronariana (78) e outro com diabéticos com insuficiência cardíaca crônica (74) não melhoraram a função endotelial como efeito de um programa de exercício físico. No entanto, fato marcante fica para um estudo com homens saudáveis, treinando 4 sessões por semana de 60 minutos cada, onde se evidenciou uma piora da função endotelial (79).

Entretanto, os mecanismos pelos quais o exercício físico restaura a função endotelial dependente do endotélio ainda não estão totalmente conhecidos, embora, acredite-se que esse efeito ocorra pela liberação de óxido nítrico (18, 65, 80-82). Apor e Rádi dizem que a atividade física regular desacelera os processos de envelhecimento da parede arterial e da função endotelial, o que é denotado pela checagem ecográfica da dilatação pós-isquêmica dos vasos dos membros em diversas populações (63).

Uma variável que pode ter influenciado os resultados conflitantes acima descritos, é intensidade do treinamento de exercício físico utilizada. Entretanto, poucos estudos avaliaram o efeito de diferentes intensidades de treinamento aeróbio na função endotelial. Goto e cols. randomizaram indivíduos saudáveis para três intensidades de treinamento aeróbio: leve, 25 % consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo) ou 40% FC máxima; moderada, 50% do VO_2 máximo ou 65% FC máxima; e alta, 75 % VO_2 máximo ou 90% FC máxima. Apenas o grupo que treinou em moderada intensidade melhorou a vasodilatação dependente do endotélio e nenhum dos grupos melhorou a vasodilatação independente do endotélio (83). Além, disso, o grupo que treinou em alta intensidade apresentou aumento do estresse oxidativo. Nosso grupo de pesquisa recentemente apresentou um estudo randomizado de pacientes com doença arterial coronariana, que foram randomizados para treinamento de baixa intensidade (60-65 % da frequência cardíaca máxima) ou de alta intensidade (80 – 85 % da frequência cardíaca máxima), e após quatro semanas de intervenção, o grupo de alta intensidade demonstrou melhora da vasodilatação dependente e não dependente do endotélio (84). Estes achados sugerem que, em pacientes com DAC e com disfunção endotelial, como os estudados por Benetti e

cols. o treinamento de alta intensidade pode trazer benefícios para a função do endotélio. Portanto, como pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus apresentam disfunção endotelial, seria interessante saber se um programa de exercícios de alta intensidade pode ter benefícios quando comparado a um programa de baixa intensidade.

2 OBJETIVO

Comparar o efeito de um programa de treinamento físico aeróbio de alta e baixa intensidade, na função endotelial de pacientes com Síndrome Metabólica ou Diabetes Mellitus Tipo 2.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Foram estudados sujeitos com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2, de ambos os sexos, com idade entre 40 e 65 anos, sem doença arterial coronariana estabelecida. Este estudo foi conduzido no Setor de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular Unicardio, no Hospital Santa Catarina, na cidade de Blumenau, no Estado de Santa Catarina, Brasil. Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados: sujeitos que, por motivos relacionados ao seu quadro clínico, não foi possível suspender medicamentos com efeito conhecido na função endotelial, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio, nitratos, beta-bloqueadores, anti-oxidantes, reposição hormonal, insulina; sujeitos com teste de esforço alterado (positivo); história de tabagismo nos últimos 12 meses; participação em programa de exercício físico nos últimos 12 meses; doença pulmonar obstrutiva crônica; níveis pressóricos elevados (pressão arterial sistólica acima de 180mmHg e pressão arterial diastólica acima de 110mmHg); osteoporose e neuropatia diabética diagnosticadas.

O procedimento de recrutamento da amostra foi: na Associação de Diabéticos do Vale do Itajaí, feito em sua reunião mensal; no Posto de Saúde da Família Arão Rebello, em sua reunião semanal; e pacientes da Clínica Unicardio. Todos os participantes passaram por um exame clínico antes da inclusão no estudo, bem como foram informados a respeito dos objetivos do estudo e sobre os possíveis riscos e desconfortos envolvidos com a sua participação nos experimentos, assinando termo de consentimento informado (Apêndice A). O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital Santa Catarina. Este projeto se enquadra na categoria II da regulamentação de pesquisa no homem, no Brasil (85), onde de acordo com o artigo 13 da referida resolução, solicitou-se termo de consentimento assinado por escrito.

3.2 PROTOCOLO

Todos os pacientes do estudo passaram por exame clínico inicial com um médico cardiologista. Antes e após 6 semanas de intervenção, os pacientes realizaram teste de

esforço, exame físico, exames laboratoriais e avaliação da função endotelial. Os participantes deste estudo foram submetidos a programa de exercício físico no Setor de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular Unicardio do Hospital Santa Catarina, em Blumenau, Estado de Santa Catarina, durante 6 semanas, período considerado suficiente para obter mudanças na função endotelial (70, 73, 86, 87). Os participantes foram orientados a manter os hábitos alimentares e comportamentos originais. Após teste de esforço limitado por fadiga, os participantes foram orientados com base na sua prescrição de exercícios individual, e randomizados para um programa de alta ou baixa intensidade. Para o programa de alta intensidade, os pacientes exercitaram-se a uma frequência cardíaca correspondente a 75 a 85% da frequência cardíaca máxima atingida no teste de esforço, enquanto o programa de baixa intensidade foi realizado a uma frequência cardíaca correspondente a 50 a 60% da frequência cardíaca máxima (88). Durante o período de estudo, os pacientes mantiveram as mesmas doses dos medicamentos.

3.3 PROGRAMA DE TREINAMENTO AERÓBIO

Em ambos os programas, os pacientes exercitaram-se 4 vezes por semana, 50 minutos por sessão. Cada sessão de exercício físico foi dividida em: 5 minutos de aquecimento, com exercícios de alongamento e circundunção de membros e tronco; 40 minutos de exercícios aeróbios (caminhada e/ou corrida), sendo os 10 primeiros minutos progressivos até atingir a zona de treinamento, e após, treinando 30 minutos na zona alvo de treinamento; e 5 minutos de resfriamento ao final, com exercícios de alongamento, flexibilidade e relaxamento. A parte de exercício aeróbio de cada sessão foi contínua. As 6 semanas consistiram de, 2 semanas de fase de adaptação progressiva e 4 semanas treinando na zona alvo de treinamento predeterminada pela frequência cardíaca máxima. As sessões de exercício foram supervisionadas por um dos investigadores e a intensidade determinada de exercício foi monitorada e registrada para cada paciente por um relógio de frequência cardíaca (Polar, Modelo M62, Helsinki, Finlândia). Os alarmes dos relógios foram programados para os limites inferiores e superiores da correspondente intensidade, determinada para cada paciente.

3.4 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL

O teste de esforço foi realizado na Clínica Unicardio/HSC do Hospital Santa Catarina, no centro da cidade de Blumenau, por médico cardiologista que não conhecia o grupo aos quais os pacientes foram randomizados. Utilizou-se esteira ergométrica com sistema computadorizado (Ergo PC Micromed, Modelo Millenium EM200 Plus, Brasília, Distrito Federal, Brasil). Foi escolhido o protocolo de Bruce (89). Inicialmente fez-se um eletrocardiograma de repouso em pé e mediu-se a pressão arterial; o eletrocardiograma foi observado continuamente; a pressão arterial foi medida a cada estágio; o teste foi interrompido por exaustão física do avaliado, e de forma gradual; a temperatura ambiente foi mantida em $\pm 24^{\circ}$ C por aparelho ar-condicionado.

3.5 MEDIDAS LABORATORIAIS

Todos os sujeitos foram submetidos a exame laboratorial, conduzido no Laboratório Santa Catarina, no Hospital Santa Catarina, conforme segue: executou-se o procedimento padrão laboratorial, onde o indivíduo estava em jejum de 12 horas pela manhã; sentado em uma cadeira com o braço esquerdo estendido a frente e apoiado, com a veia mais visível possível, fez-se a punção venosa garroteando uma borracha tipo soro em volta da musculatura bíceps braquial; utilizou-se agulha e seringa com tubos de ensaio Vamtainer, onde foi armazenado o sangue coletado sem anticoagulante, mas com gel separador. Esta coleta foi realizada no Laboratório Santa Catarina, na Cidade de Blumenau, em Santa Catarina, pelo bioquímico desse laboratório.

Para a glicose de jejum, foi utilizado o exame de sangue em jejum, executado por técnicas laboratoriais padronizadas, com o Método Enzimático, Glicose Oxidativa, Colorimétrico e de Ponto Final Liquid Stable da Laborlab (90). Para a hemoglobina glicada utilizou-se o exame de sangue em jejum, executado por técnicas laboratoriais padronizadas, com o Método de Hemoglobina Glicada ou Glicada Labtest, com a técnica de microcromatografia (91). Para o colesterol utilizou-se o exame de sangue em jejum, executado por técnicas laboratoriais padronizadas: colesterol total foi utilizado o Método Enzimático AA da Colestat (92); para o LDL colesterol utilizou-se o método fotométrico,

o qual é um Método homogêneo sem as etapas da centrifugação direta para medir LDL colesterol. O 1º. passo é selecionado o LDL sendo que as enzimas lipoprotéicas não são transferidas; no 2º. passo o LDL é transferido livre sendo medido através de uma enzima com reação de cores (93); para o HDL colesterol utilizou-se o Método Reativo Precipitante para separação das lipoproteínas de alta densidade em soro ou plasma (94) e; para os triglicérides utilizou-se o Método Enzimático Liquid Stable da Laborlab (95).

3.6 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação não-invasiva da função endotelial, conduzida na Clínica Uniangio, na cidade de Blumenau, Brasil. Dois investigadores realizaram todos os testes, sem conhecimento dos grupos aos quais os pacientes foram randomizados. Estavam em jejum de 8 a 12 horas; a temperatura ambiente estava em 24° C; os pacientes não se exercitaram no dia do exame; foram orientados a não ingerirem substâncias que afetavam a vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) por pelo menos 24 horas antes do exame, como cafeína, comidas gordurosas, vitamina C, álcool; não faziam uso de tabaco; observou-se que as mulheres não estivessem em período menstrual; o indivíduo foi posicionado deitado, com os braços em pronação em uma posição confortável, para obter imagem da artéria braquial, acima da fossa antecubital, no plano longitudinal, conforme visto na Figura 1.

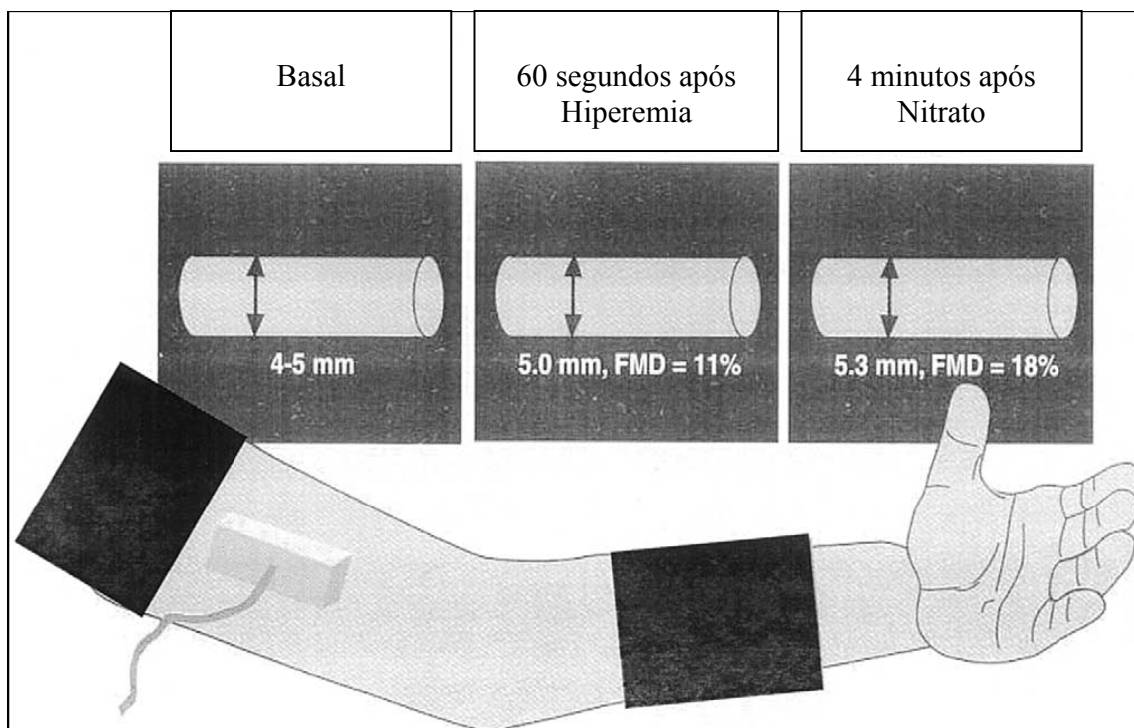


Figura 1: Esquema da posição do transdutor na fossa antecubital e a imagem do ultra-som. Adaptado de Corretti e cols. (96).

Foi utilizado um ultra-som (Acuson, Modelo 128XP System, Montain View, Califórnia, EUA), com software vascular para imagens bidimensionais (2D), Doppler de cor e espectral, com um monitor de eletrocardiograma interno (ECG) e, um transdutor vascular de alta frequência (Acuson, Modelo L7 7,5-10 MHz, Montain View, Califórnia, EUA). Após o sujeito posicionado, um segmento com interfaces íntimas anterior e posterior entre o lúmen e a parede arterial e selecionado para imagens em tons de cinza 2D. As imagens em tons de cinza 2D, tanto o modo M e o modo A (localização de paredes) podem ser usados para medir continuamente o diâmetro. Os registros dos diâmetros arteriais foram gravados em fita super-VHS para posterior análise. Toda a leitura ocorria depois de congelado o traçado no pico da onda R no ECG em 3 medidas sequenciais, repetindo em mais duas ondas R (portanto foram 9 medidas, fazendo a média ao final), como mostrado em um dos sujeitos da pesquisa, visto na Figura 2.

Vasodilatação Mediada pelo Fluxo (FMD) Dependente do Endotélio: para criar um estímulo de fluxo na artéria braquial, um manguito de esfigmomanômetro foi

colocado abaixo da fossa antecubital; uma imagem em repouso da linha base foi adquirida após 10 minutos de repouso, obtida de uma amostra de volume do meio da artéria; depois disso, a oclusão da artéria foi criada pela insuflação do manguito para a pressão supra-sistólica; tipicamente, o punho foi insuflado pelo menos 50mmHg acima da pressão sistólica basal medida no braço oposto, para oclusão do influxo arterial para extensão de tempo padronizado; isso causava isquemia e conseqüente dilatação para baixo dos vasos de resistência via mecanismos auto-fluxo através da artéria braquial (hiperemia reativa por 5 minutos), para acomodar os vasos de resistência dilatados; o aumento resultante no corte de estresse causava dilatação na artéria braquial; a imagem longitudinal da artéria foi registrada continuamente de 30 segundos antes há 2 minutos depois da deflação do punho (pico \pm após 60 segundos); um sinal Doppler pulsado do meio da artéria braquial foi obtido depois da liberação imediata do punho e não mais tarde do que 15 segundos após a deflação do punho para avaliar o diâmetro arterial em mm (96).

Vasodilatação Mediada pelo Fluxo (FMD) Independente do Endotélio: Foram necessários 10 minutos de repouso após a hiperemia reativa (FMD), antes de outra imagem ser adquirida para refletir as condições de linha base re-estabelecidas; após re-estabelecida á linha base percebida na imagem, fez-se administração de 0,4mg-Pumpspray de Nitrolingual^R (Wirkstoff: Nitroglycerin, Gesmbh, Viena, Áustria); o pico de vasodilatação ocorria 3 a 4 minutos depois de administrada a substância (era medida novamente após 4 minutos da administração do nitrato); as imagens foram continuamente registradas. O nitrato, a qual é um doador exógeno de óxido nítrico (NO), tem sido usado para determinar a resposta vasodilatadora máxima que se possa obter, e para servir como uma medida de vasodilatação independente do endotélio refletindo a função vascular do músculo liso (96).

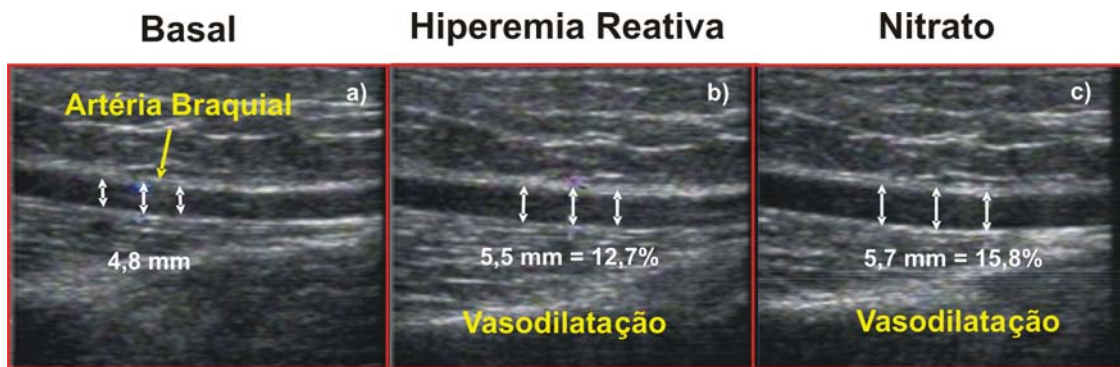


Figura 2: Imagem da artéria braquial vista pelo Ultra-som, longitudinalmente, em um paciente do estudo: a) Imagem de linha base após 10 minutos de repouso; b) Imagem 60 segundos após a deflação de um punho isquêmico de 5 minutos; c) Imagem após 4 minutos da administração de nitrato sublingual.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi calculado com base em estudos prévios (19, 20, 68, 77, 83). Os dados foram inicialmente avaliados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov^a para estabelecer a normalidade. As variáveis com distribuição normal estão apresentadas por média±DP e as variáveis que não tiveram distribuição normal estão apresentadas por mediana±EP. Para os dados com distribuição normal, análise de variância de dupla entrada para dados repetidos foi utilizada para comparar os efeitos das intervenções e comparações múltiplas foram realizadas pelo teste de Tukey. Variáveis sem distribuição normal foram avaliadas pelo teste Kruskal-Wallis, com comparações múltiplas realizadas pelo teste U de Mann-Whitney. O nível de significância $\alpha = 5\%$ ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS SUJEITOS

Foram estudados trinta e oito sujeitos. Sete sujeitos foram excluídos do estudo (seis com suspeita de DAC com teste de esforço alterado; um com cirurgia de quadril não recuperada). Trinta e um sujeitos foram aleatoriamente designados a seus grupos: dez no grupo de alta intensidade de exercício; dez no grupo de baixa intensidade de exercício e; onze ao grupo controle. Conforme demonstrado na Tabela 1, no início do estudo, os três grupos apresentaram características semelhantes. Em geral, os sujeitos apresentavam sobrepeso e obesidade, hipertensão e dislipidemia. As características quanto a fatores de risco cardiovascular e uso de medicamentos recomendados para o manejo e controle da síndrome metabólica e diabetes mellitus, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Caracterização dos sujeitos do estudo, em seus respectivos grupos.

	Grupo Alta Intensidade	Grupo Baixa Intensidade	Grupo Controle
n	10	10	11
Idade (anos)	50,7±9,2	52,2±7,5	49,5±6,8
Homem / Mulheres	03 / 07	05 / 05	03 / 08
Diabetes Tipo 2 (Glicose >126 mg/dL)*	02	02	04
Síndrome Metabólica (≥3 fatores risco)**	08	08	07
Pré-Hipertensão (120-139 / 80-89 mg/dL)***	02	05	02
Hipertensão (>140/90 mm/Hg)***	06	04	09
CHOL Total ↑ (>200 mg/dL)**	05	05	07
LDL-C ↑ (>130 mg/dL)**	05	02	06
HDL-C ↓ (H <40 / M <50 mg/dL)**	06	07	09
TRIG ↑ (>150 mg/dL)**	04	03	06
Sobrepeso (IMC 25-29,9 Kg/m ²)****	03	07	04
Obesidade (IMC >30 Kg/m ²)****	05	01	05
CC ↑ (H >102 / M >88)**	08	06	10
Fármacos			
Hipoglicemiantes (gliclazida, metformina, glucoformina)	01	02	03
Anti-hipertensivo (alfametildopa)	03	02	05
Estatinas (atorvastatina, lovastatina, sinvastatina)	02	02	04
Diuréticos (hidroclorotiazida)	01	01	01
Anti-agregante plaquetário (AAS)	02	01	03

* Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003. ** ATP III, 2001. *** Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Blood Pressure, 2003. **** OMS, 2004.

4.2 PROGRAMA DE TREINAMENTO

Todos os pacientes participaram das 24 sessões de treinamento durante 6 semanas. O cumprimento das sessões em ambos os grupos foi de 100%, não havendo intercorrências. Durante as sessões de treinamento, a frequência cardíaca foi aferida aos 20 minutos de treinamento, conforme visto na Figura 3, onde o grupo de alta intensidade teve uma média de 79 ± 3 %bpm, enquanto o grupo de baixa intensidade teve uma média de 55 ± 2 %bpm.

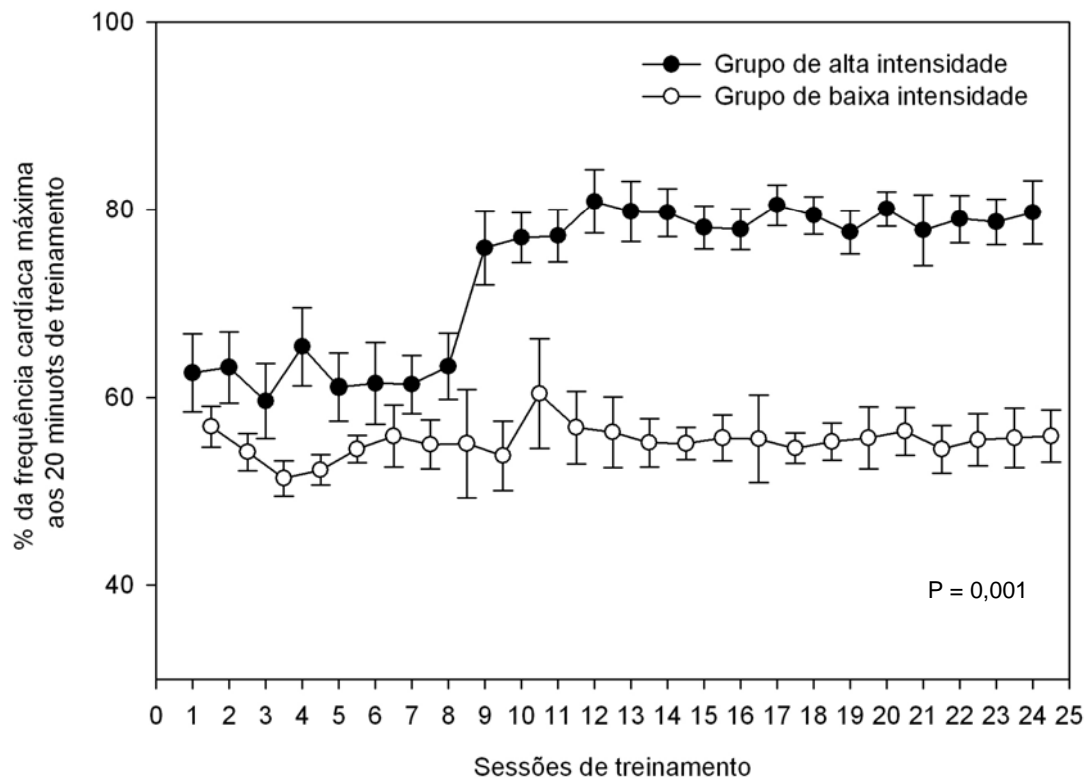


Figura 3: Representação Gráfica do Percentual da Frequência Cardíaca, dos Grupos de treinamento, por Sessão.

Tabela 2: Valores das Médias com Desvio-Padrão e Medianas com Erro Padrão, das Variáveis Estudadas.

Variáveis	Grupo Alta Intensidade		Grupo Baixa Intensidade		Grupo Controle		Valor p			Post-Hoc Tukey e U de Mann-Whitney
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Tempo	Interação	Grupo	
Colesterol Total (mg/dL) *	200 ±41	189 ±40	198 ±45	191 ±38	220 ±50	213 ±36	0,166	0,968	0,324	N/S
LDL-C (mg/dL) *	122 ±34	101 ±19	116 ±28	105 ±23	143 ±38	144 ±35	0,015	0,083	0,018	<0,005 GBI / GAI
HDL-C (mg/dL) *	44 ±5	48 ±6	45 ±14	49 16	41 ±6	42 ±7	0,016	0,600	0,334	N/S
Triglicérides (mg/dL) *	176 ±99	138 ±95	153 ±85	139 ±78	181 81	157 ±75	0,010	0,573	0,819	N/S
IMC (Kg/m²) *	29 ±6	29 ±6	26 ±3	26 ±2	30 ±5	31 ±5	0,512	0,192	0,139	N/S
CC (cm) *	99 ±14	98 ±13	98 ±12	97 ±10	101 ±14	103 ±13	0,768	0,011	0,694	N/S
PAS Repouso (mmHg) *	143 ±26	133 ±17	133 ±17	127 ±16	149 ±15	146 ±13	0,009	0,422	0,076	N/S
PAD Repouso (mmHg) *	88 ±16	85 ±15	81 ±15	83 ±13	89 ±9	92 ±7	0,694	0,199	0,307	N/S
Fc Repouso (bpm) *	82 ±8	69 ±9	85 ±6	71 ±8	82 ±11	83 ±11	<0,001	<0,001	0,171	N/S
Glicemia Jejum (mg/dL) **	94 ±31,3	86 ±28,7	106 ±35,3	92 ±30,7	110 ±34,8	103 ±32,6		0,016		<0,005 GAI / GBI
Hemoglobina Glicada (%)**	7 ±2,3	6,7 ±2,2	7 ±2,3	6,7 ±2,2	8 ±2,6	8,2 ±2,6		<0,001		<0,005 GAI / GBI

* Dados que apresentaram uma distribuição normal, simétrica (representada por média±DP, estatística utilizada ANOVA e Post-Hoc Tukey). ** Dados que apresentaram uma distribuição não-normal, assimétrica (representada por mediana±EP, estatística utilizada Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney).

4.3 TESTE DE ESFORÇO

Após seis semanas de treinamento aeróbio, o tempo total de esforço no teste ergométrico aumentou significativamente no grupo de alta intensidade ($p < 0,005$), bem como no grupo de baixa intensidade, porém em magnitude menor. Mas, manteve-se praticamente inalterado no grupo controle. Na Figura 4, está demonstrado a média dos grupos do tempo de execução do Teste de Esforço. O valor médio no grupo de alta intensidade antes foi de $9,39 \pm 1,22$ minutos e depois de $12,12 \pm 1,24$ minutos, no grupo de baixa intensidade o tempo de teste antes foi de $8,84 \pm 1,82$ minutos e depois $10,41 \pm 1,99$ minutos e, o tempo de teste do grupo controle antes foi de $9,36 \pm 1,21$ minutos e

depois foi de $8,96 \pm 1,35$ minutos (p tempo $< 0,001$, p interação $< 0,001$ e p grupo $0,048$, com Tukey $0,042$ para o grupo de alta intensidade).

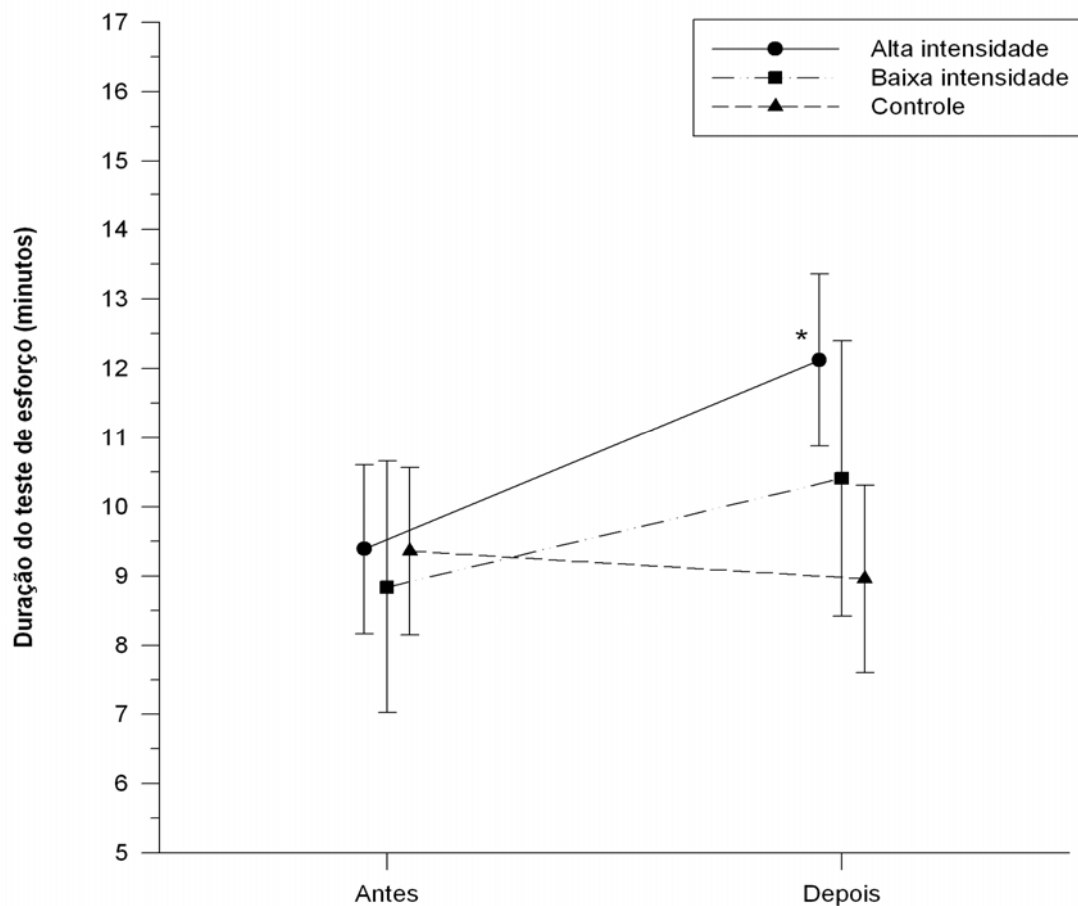


Figura 4: Representação Gráfica do Tempo Gasto para Execução do Teste de Esforço dos Pacientes da Pesquisa, por Grupo. * $p < 0,05$ pelo teste de Tukey.

4.4 ESTUDO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

Após seis semanas de treinamento, observou-se uma melhora significativa na vasodilatação dependente do endotélio, sendo o aumento maior no grupo de treinamento de alta intensidade comparado com o de baixa intensidade. Inversamente, no grupo controle a mudança no diâmetro do vaso não foi significativamente diferente daqueles do

estudo inicial. A Tabela 3 mostra os diâmetros da artéria braquial antes e após o programa de exercício, dos pacientes da pesquisa.

Tabela 3: Valores das Médias e Desvio-Padrão da Função Endotelial.

Variáveis	Grupo Alta Intensidade		Grupo Baixa Intensidade		Grupo Controle		Valor p			Post-Hoc Tukey
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Tempo	Interação	Grupo	
Diâmetro Basal (mm)	4,18 ±0,74	4,31 ±0,95	4,11 ±0,48	4,25 ±0,53	4,16 ±0,41	4,12 ±0,22	0,238	0,420	0,918	N/S*
Hiperemia Reativa (mm)	4,28 ±0,73	5,62 ±0,95	4,24 ±0,48	5,10 ±0,55	4,31 ±0,37	4,22 ±0,23	<0,001	<0,001	0,037	<0,031 GAI*
Dilatação Induzida NTG (mm)	5,22 ±1,02	5,67 ±0,95	5,17 ±0,60	5,41 ±0,58	4,96 ±0,36	4,62 ±0,36	0,103	<0,001	0,073	N/S*

* Estatística utilizada ANOVA com Post-Hoc Tukey.

A vasodilatação da artéria braquial foi significativamente maior na hiperemia reativa, no grupo de pacientes com síndrome metabólica e diabetes tipo 2 que praticaram exercício físico aeróbio de intensidade alta (75 a 85% Fcmáxima), alcançando um $p < 0,005$ no Post Hoc de Tukey, comparado com os grupos de baixa intensidade de exercício físico (50 a 60% Fcmáxima) e controle. Embora que no grupo de baixa intensidade houve melhora na vasodilatação após hiperemia reativa, antes do exercício comparado com depois do exercício.

Estes pacientes apresentavam disfunção endotelial no início do estudo, conforme vasodilatação reduzida vista após hiperemia reativa comparada com o basal, fato considerado comum nesse tipo de paciente.

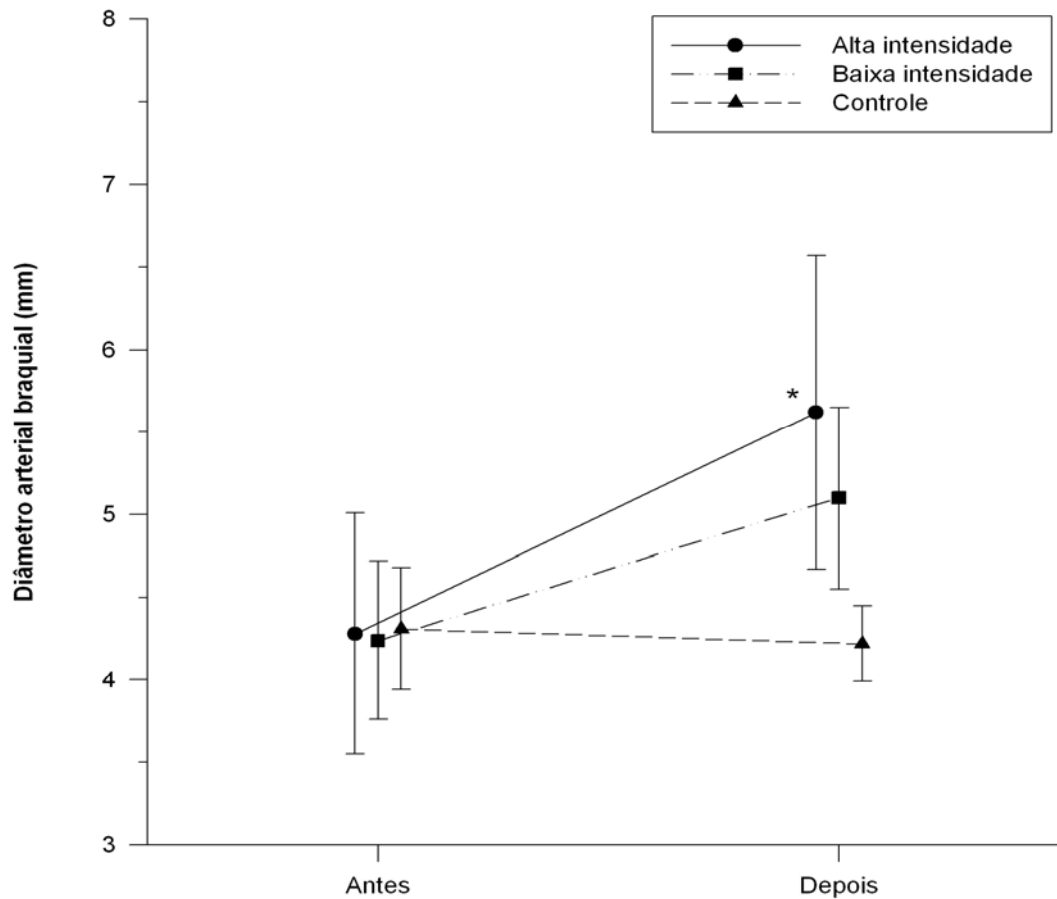


Figura 5: Representação Gráfica da Dilatação da Artéria Braquial, Dependente do Endotélio, por Grupo, pós Hiperemia Reativa. * $p < 0,05$ pelo teste de Tukey.

Na Figura 6, está demonstrada a média das diferenças do diâmetro da artéria braquial antes e depois do programa de treinamento aeróbio, dos 3 grupos do estudo. Destacando diferenças significativas para os grupos que fizeram exercício físico, com magnitude maior para o grupo de alta intensidade.

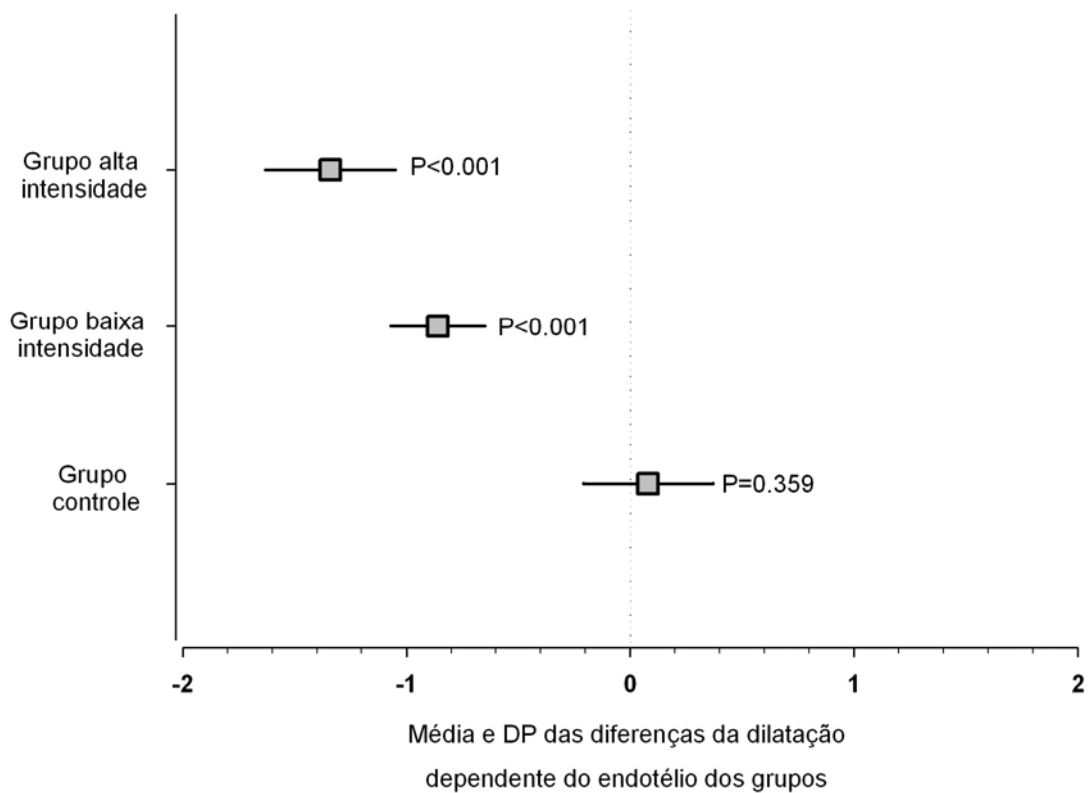


Figura 6: Representação Gráfica da Diferença da Média, Antes e Depois, da Dilatação da Artéria Braquial (Hiperemia Reativa).

Abaixo, a Figura 7, apresenta graficamente os valores delta (diferença antes e depois), da variável dilatação dependente do endotélio da artéria braquial pós hiperemia com: duração do teste de esforço, glicose de jejum, lipoproteína de baixa densidade e hemoglobina glicada.

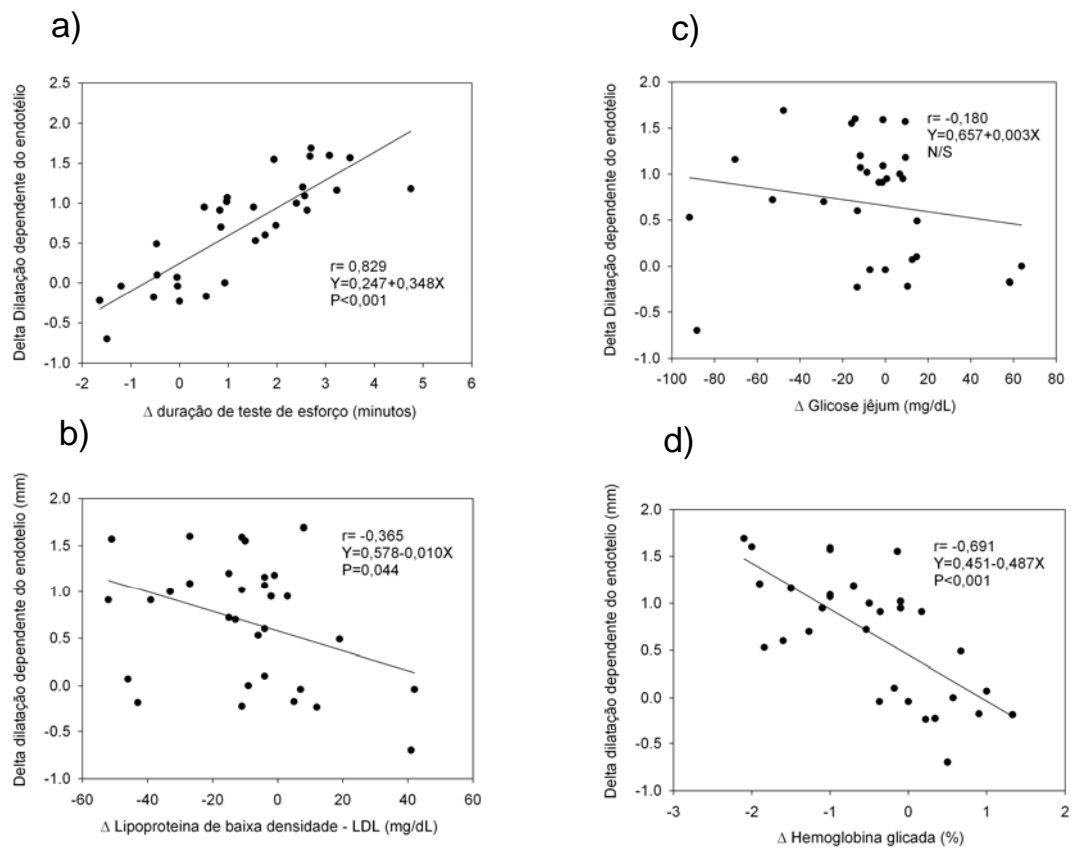


Figura 7: Representação Gráfica da Dispersão Linear da Dilatação da Artéria Braquial Versus: a) Δ duração do Teste de Esforço; c) Δ Glicose de Jejum; b) Δ Lipoproteína de Baixa Densidade - LDL e; d) Δ Hemoglobina Glicada.

5 DISCUSSÃO

O principal achado desse estudo foi mostrar que pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2 têm uma resposta significativamente acentuada da dilatação da artéria braquial na função dependente do endotélio (hiperemia reativa), mas não à nitroglicerina, após um programa de exercício físico aeróbio de seis semanas, sendo maximizada essa melhora com o exercício de alta intensidade. O treinamento de exercício físico melhorou, também, o perfil glicêmico, o perfil do LDL colesterol e a duração do teste de esforço.

Estudos em diferentes populações têm demonstrado que programas de treinamento físico aeróbio melhoram a função endotelial: em indivíduos homens saudáveis (67), em jovens saudáveis (68), em fumantes (97), em sujeitos com insuficiência cardíaca classe III (73), em idosos acima do peso (71) e, em pacientes com doença arterial coronariana assintomática (70), ou seja, o treinamento físico está associado com melhoras na função vascular de sujeitos com doença e fatores de risco cardiovascular, que têm disfunção endotelial (61).

Contrariamente, outros estudos não identificaram uma melhora na função vascular dependente do endotélio como efeito do exercício físico: Jodoin e cols., avaliaram 22 sujeitos de meia idade, com risco de doença arterial coronariana e fumantes, e concluíram que 12 semanas de exercício físico aeróbio não melhorou a função endotelial desses sujeitos (78); Maiorana e cols., não identificaram melhora na função endotelial em 19 sujeitos saudáveis de meia idade, após 12 semanas de um programa de exercício físico aeróbio e com circuito de intensidade moderada (77); Miche e cols., também não identificaram melhora na função endotelial em 42 pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca crônica após 4 semanas de exercício físico de intensidade moderada (74). Porém, Bergholm e cols. identificaram uma piora na função vascular como efeito do exercício físico intenso, quando estudaram 9 homens saudáveis treinando para a maratona (79). Interessantemente, Goto e cols., quando avaliaram a intensidade de um programa de treinamento aeróbio, obtiveram um resultado inverso ao de nosso estudo. Eles demonstraram que 12 semanas de exercício físico de baixa intensidade (40% da frequência cardíaca máxima), mas não em exercício físico de alta intensidade (90% da

freqüência cardíaca máxima), aumentou a vasodilatação dependente do endotélio em 26 homens saudáveis de meia idade (83). Fato marcante, é que nos estudos em que a função endotelial não melhorou, com exceção de Miche e cols. (74), todos os sujeitos dos estudos não apresentavam disfunção endotelial inicialmente, ou seja, a mesma estava normal, sugerindo que sujeitos com função endotelial prejudicada, como os com doença e com fatores de risco cardiovasculares, podem estar mais sujeitos a melhora na função vascular por meio do treinamento físico.

A consistência de dados publicados, mostrado acima, indicando que o treinamento físico melhora a função endotelial em grupos heterogêneos, em quem ela está inicialmente prejudicada, parece estar correta, confirmando o resultado de nosso estudo e, contrastando com estudos de treinamento físico em sujeitos com função endotelial normal.

Especificamente em pacientes com síndrome metabólica e diabetes mellitus, três estudos mostraram melhoras na função vascular inicialmente prejudicada, embora nenhum deles tenha avaliado intensidade de treinamento: Lavrencic e cols., avaliaram 30 homens com síndrome metabólica e, identificaram melhora na função vascular pelo aumento da dilatação dependente do endotélio, após um programa de 12 semanas de exercício físico aeróbio, embora não tenha melhorado após NTG (76); Rigla e cols., identificaram melhora na função vascular determinada por marcadores no plasma de dano endotelial envolvido na homeostase, pela normalização das altas concentrações de trombomodulina (TM), encontrada após 3 meses de treinamento aeróbio, em 14 pacientes diabéticos tipo 1 e 13 tipo 2, bem como uma redução nas altas atividades do inibidor de caminho do fator de tecido (TFPI) nos 13 pacientes com diabetes tipo 2 (20); Maiorana e cols., também encontraram melhora na função vascular, de 15 pacientes diabéticos tipo 2, após 8 semanas de exercício aeróbio e circuito de exercício, bem como, não melhorou após NTG (19).

A melhora na vasodilatação dependente do endotélio está amplamente justificada pelo aumento na produção de NO (64, 65, 81, 98). Fato importante, é que quatro semanas de exercício físico aeróbio, já ocorre estímulo sobre a função endotelial levando a uma melhora da mesma (73). O impacto do exercício físico sobre a função endotelial, parece não somente aumentar a produção de NO (66), assim como aumenta, de maneira

sustentável, a síntese de NO (eNOS). O fluxo elevado implica em adaptação crônica do sistema vasodilatador, pelo despojo de estresse sobre o endotélio. Isto parece ocorrer não somente pelo fluxo elevado, mas também por efeitos: hemodinâmicos, frequência cardíaca e pressão arterial (99) e; metabólicos, destacando as melhoras no perfil glicêmico e hipeinsulinemia, quadro encontrado na síndrome metabólica e no diabetes mellitus, que ao mesmo tempo, estariam associados á formação de radicais livres (100, 101). Portanto, os benefícios de programas de exercício físico sobre a função vascular, provavelmente, se relaciona ao aumento do NO e do fluxo, ocasionando melhora na dilatação do vaso, embora os efeitos hemodinâmicos e metabólicos gerais também possam estar contribuindo para essa melhora.

Este estudo demonstrou e, está de acordo com outros (19, 20, 102-105), que tanto a glicose no sangue em jejum, quanto à hemoglobina glicada melhoraram após seis semanas de exercício físico aeróbio em pacientes com síndrome metabólica ou com diabetes mellitus tipo 2, correlacionando esses achados à melhora da função endotelial. Yasuda e cols. investigaram 24 pacientes diabéticos tipo 2 com controle glicêmico inadequado (glicose jejum > 200 mg/dL e/ou hemoglobina glicada > 9%), e descobriram que o tratamento intensivo da hiperglicemia está associado com a melhora da função endotelial, combinado com a diminuição de fator de necrose tumoral (TNF- α) e dimetil-arginina assimétrica no plasma (ADMA) (106).

Não se pode esquecer de destacar que a melhora na função vascular está evidente em toda vasculatura, mesmo que praticados exercícios somente nos membros inferiores, excluindo o restante do corpo. Isto posto, fica evidente que o efeito do treinamento torna-se generalizado, e não restrito ao leito vascular da musculatura especificamente treinada, conforme demonstrado por Köller e cols., Maiorana e cols. e, Green e cols. (61, 99, 107).

Uma outra explicação, adicional e somativa para a melhora na vasodilatação dependente do endotélio, poderiam ser as mudanças pelo treinamento de exercício físico aeróbio nas concentrações de lipídeos no sangue, especificamente o LDL colesterol. O LDL colesterol obteve uma melhora significativa como efeito do exercício aeróbio de baixa e de alta intensidade neste estudo, embora que no grupo de baixa intensidade a melhora foi de magnitude maior. Outros estudos mostraram que a melhora no perfil lipídico é acompanhada de melhora na função endotelial (20, 45, 48, 108-111). Um fato

importante em pacientes com diabetes e naqueles com síndrome metabólica, seria que a LDL oxidada interfere com a formação do NO (112, 113), ou seja, a redução na quantidade total de LDL colesterol pós-treinamento, pode ter colaborado para uma melhora na biodisponibilidade de NO, melhorando a vasodilatação dependente do endotélio. No entanto, no estudo de Goto e cols. o exercício físico no grupo de alta intensidade induziu melhora sobre o LDL colesterol, mas não melhorou a vasodilatação dependente do endotélio, justificando mais uma vez a importância da soma de aspectos envolvidos, como o causador da melhora na função endotelial prejudicada (83).

A duração do teste de esforço foi significativamente maior após o treinamento de 6 semanas no grupo de exercício aeróbio de alta intensidade, mas não houve melhora significativa no grupo com intensidade baixa de exercício, demonstrando que a resposta cardiorespiratória é melhorada à medida que a intensidade do exercício físico aumenta, representando mais uma evidência de que o exercício físico aeróbio de alta intensidade pode promover benefícios superiores ao exercício físico de baixa intensidade em pacientes com síndrome metabólica ou diabéticos tipo 2. Middlebrooke e cols. evidenciaram em sua pesquisa com 27 sujeitos com risco de desenvolver diabetes tipo 2, que existe uma correlação entre o consumo máximo de oxigênio e as medidas de função endotelial (hiperemia máxima), sustentando e sugerindo que a função endotelial possa ser restaurada através do condicionamento aeróbio (114). Da mesma forma, Lavrencic e cols. encontraram melhora na função endotelial em pacientes diabéticos em conjunto com uma significativa melhora na potência máxima de exercício (VO_2 máximo) (76). Hambrecht e cols. confirmam que aumentos na vasodilatação dependentes do endotélio estão significativamente correlacionados com mudanças na capacidade funcional (115). Somada a capacidade funcional melhorada está a hipercolesterolemia melhorada, fato destacado por Niebauer e cols. Ao treinarem camundongos hipercolesterolemicos, eles obtiveram uma reversão na disfunção endotelial, e a mesma esteve correlacionada com a potência aeróbia incrementada (116). Estas descobertas levantam uma hipótese importante: se o treinamento físico isolado, ou em combinação com redução de lipídeos, pode melhorar a função endotelial inicialmente prejudicada e a capacidade funcional, de sujeitos com doença e fatores de risco cardiovasculares.

Poucas pesquisas estudaram a função endotelial e intensidade de treinamento. Bergholm e cols. registraram que 3 meses de corrida de alta intensidade reduziram a resposta vasodilatadora dependente do endotélio. O grau de disfunção endotelial seguido do treinamento estava significativamente correlacionado com uma diminuição de ácido úrico no sangue e este foi mais importante nos sujeitos com o mais alto melhoramento no VO_2 máximo. Os autores postularam que o decréscimo induzido pelo treinamento nos níveis de antioxidantes circulantes, poderia afetar adversamente a função endotelial nos indivíduos altamente treinados ou super-treinados (79). Goto e cols. estudaram os efeitos de 12 semanas de exercício cumprido em intensidade baixa (25% VO_2 máximo ou 40% da FC máxima), moderada (50% VO_2 máximo ou 65% da FC máxima) e alta (75% VO_2 máximo ou 90% da FC máxima) em homens jovens e saudáveis, onde a vasodilatação do antebraço mediada por acetilcolina (ACh) melhorou somente no grupo de intensidade moderada, e isso ocorreu na ausência de mudanças nas medidas de aumento de estresse oxidante no sangue. Em contraste, as respostas a ACh não melhoraram, e nem se deterioraram, no grupo de alta intensidade, em quem o estresse oxidante foi evidente (83). Ostergard e cols. estudaram 48 sujeitos, 29 parentes de primeiro grau de diabéticos e resistentes à insulina e 19 controle sem nenhum histórico de diabetes mellitus na família e, não encontraram alteração na função vascular após 10 semanas de intervenção com exercício de endurance à uma intensidade de 70% VO_2 máximo ou 85% da FC máxima (117). Inversamente, Benetti e cols. registraram melhora na função vascular dependente e independente do endotélio, de pacientes com doença arterial coronariana estável, após quatro semanas de intervenção com exercício físico de alta intensidade (80 – 85 % da frequência cardíaca máxima) (84). Portanto, fica reforçada a hipótese de que sujeitos que não apresentam disfunção endotelial, não obtêm modificações na função vascular, e contrariamente, sujeitos com função endotelial prejudicada, como os com doença e com fatores de risco cardiovasculares, estão sujeitos a melhoras na função endotelial por meio do treinamento físico aeróbio de alta intensidade, fato demonstrado em nosso estudo e no de Benetti e cols. (84).

Estas descobertas ficam em paralelo aos dados que se referem aos efeitos da intensidade e volume do exercício sobre a prevenção e tratamento da doença e fatores de risco cardiovasculares. Tanasescu e cols. demonstraram em estudo com 2803 pacientes

com diabetes mellitus, que o exercício físico, quanto mais intenso, mais diminuía o risco de DAC e de morte cardiovascular (118). Yu e cols. identificaram claramente que a atividade física vigorosa, tal como subir escadas, caminhadas rápidas, cooper, natação, tênis, peteca, squash e cavar pesadamente, pode prevenir independentemente a morte prematura por causa cardiovascular, em homens de meia idade que não tem evidência de doença cardiovascular pré-existente (119). Hambrecht e cols. estudaram 62 pacientes com doença arterial coronariana estável, e mostraram que devotar parcialmente seu tempo de lazer a exercícios físicos intensos, com gasto semanal aproximado de 1400 kcal, gratifica-os com uma alteração ascendente de seu limiar aeróbio durante exercício sub-máximo, bem como, representa um preditor independente de mudança na morfologia coronária, fazendo com que esses achados se correlacione negativamente a progressão da doença da artéria coronária com o total de exercício físico. Os autores concluem dizendo que a regressão da lesão pode ocorrer em pacientes com gasto energético semanal superior a 2200 kcal, caracterizando-a como atividade física intensa (120). Lee e Skerrett, em uma revisão sistemática, concluíram que a atividade física vigorosa ou intensa ≥ 6 METs, diminui mortalidade por todas as causas (121). Hu e cols. acompanharam 121.700 enfermeiras registradas, com idade entre 30 e 55 anos, residentes nos Estados Unidos, e compararam caminhada com atividade física vigorosa e risco de adquirir diabetes mellitus tipo 2, e descobriram que um nível maior de atividade física em tempo de lazer, tanto em termos de duração quanto em intensidade, foi associado com risco reduzido de adquirir diabetes mellitus tipo 2 (122).

5.1 LIMITAÇÕES

Este estudo foi de curta duração. Embora isso, Hornig e cols. destacam que a função endotelial prejudicada apresenta melhora já à partir de quatro semanas de intervenção com exercício. Importante também, é o fato de que a função endotelial é marcador precoce de doença cardiovascular. No entanto, embora este estudo não avaliasse desfechos a longo prazo, está justificado na literatura que exercício intenso diminui risco cardiovascular (118-120, 123). Outro aspecto interessante, sustentado por Ostergard e cols. é que a função endotelial pode melhorar no começo do estudo e iniciar

uma piora após algumas semanas de intervenção com exercício de alta intensidade (117), fato não percebido em nosso estudo, embora com um tempo de intervenção de 6 semanas.

O ultra-som é uma técnica não-invasiva na artéria braquial, que tem rendido informações importantes sobre a função vascular na saúde e na doença. Embora isso, mais estudos de longo prazo e com desfechos clinicamente relevantes devem ser realizados.

6 CONCLUSÕES

Quando comparado ao treinamento aeróbio de baixa intensidade e ao grupo controle, o treinamento aeróbio de alta intensidade melhorou a capacidade funcional e resposta vasodilatadora dependente do endotélio, em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2. Estes achados sugerem que o treinamento físico de alta intensidade possa ser considerado como alternativa preventiva nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The World Health Report: Life in the 21st Century – A Vision for All. Geneva: WHO, 1998, 241p.
2. OPAS. La Salud en las Américas. vol 1. Washington: OPAS, 1998, 368p.
3. Diabetes Atlas. Estatística do diabetes no mundo: dados gerais da International Diabetes Federation – 17th IDF Congress. Disponível em <www.diabetes.org.br>. Acesso em: 15/12/2000.
4. Informes Técnicos Institucionais. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão e ao Diabetes Mellitus. Ministério Secretaria de Políticas Públicas. Rev. Saúde Pública 2001; 35(6):585-8, Oct.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Estatística do Diabetes no Brasil. Disponível em <www.diabetes.org.br>. Acesso em: 15/12/2000.
6. Silveira Netto. E. Atividade física para diabéticos. Rio de Janeiro: Sprint, 2000.
7. Panagiotakos DB, Pitsavost C, Chrysohoout C, Stefanadist C. The epidemiology of type 2 diabetes mellitus in Greek adults: The ATTICA Study. Diabet Med 2005; 22:1581-1588.
8. World Health Organization. Diabetes Mellitus Fact Sheet no. 138. Geneva: World Health Organization, 2002.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27(5):1047-1053.
10. Schernthaner GH, Schernthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: Potencial for therapeutic intervention. Scand J Clin Lab Invest 2005; 65(Suppl 240):30-40.
11. ATP III - Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. JAMA 2001; 285:2486-2497.

12. IDF. Promoting diabetes care, prevention and cure worldwide. Rationale for new IDF worldwide definition of metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2003.
13. Steinbaum SR. The metabolic syndrome: an emerging health epidemic in women. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2004; 46(4):321-336.
14. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings From the Third National Health and Nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287(3):356-359.
15. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds R, Whelton P, He J. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. For the InterASIA Collaborative Group. *Lancet* 2005; 365:1398-405.
16. Tooke JE, Goh KL. Endotheliopathy precedes type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 21, n. 12, p. 2047-2049, 1998.
17. Keaney JFJ, Vita JA. Vitamin C and endothelial dysfunction: What is new? *Circulation* 1999; 99(9):1273-1274.
18. Kingwell BA, Jennings GL, Dart AM. Exercise and endothelial function. *Circulation* 2000; 102(22):179, November.
19. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, Taylor R, Green D. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001a; 38(3):860-6.
20. Rigla M, Fontcuberta J, Mateo J, Caixàs A, Pou JM, Leiva A, Pérez A. Physical training decreases plasma thrombomodulin in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44:693-699.
21. Bunnag SC. Implications of microcirculation-research based information on prevention and treatment of diabetes mellitus type 2: A perspective. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2006; 34:43-50.
22. Carli MFD, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1387-93.

23. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:631-8.
24. Drexler, H. Endothelial dysfunction: Clinical implications. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1997; 39(4):287-324.
25. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978-85.
26. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(1):16-26.
27. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52:2867-2873.
28. Zenere BM, Arcaro G, Saggiani F. et al. Non invasive detection of functional alterations of arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995; 18:975-82.
29. Williams S, Cusco JA, Creager MA. et al. Impaired nitric oxide-vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:567-74.
30. Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, et al. Oral l-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97:1989-94.
31. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334:150-4.
32. Seligman BGS, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausel N. Increased plasma levels of Endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2000; 23(9):1395-1400.
33. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, Haffner S, Saad MF, Selby JV, Bergman R, Savage P. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27(3):781-787.

34. 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; 24:1468-74.
35. Playford D, Watts GF. Endothelial dysfunction, insulin resistance and diabetes: exploring the web of causality. *Aust N Z J Med* 1999; 29:523-534.
36. Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, Vanoerl R, Grobbee DE, Wolffenbuttel BHR. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent haemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1340-1345.
37. Kali A, Janosi A. Endothelial function in high risk cardiovascular patients. *Orvosi Hetilap* 2006; 147(3):99-106.
38. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100:988-998.
39. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-1275.
40. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89:32B-39B.
41. Tuck ML, Stern N. Diabetes and Hypertension. *J Cardiovascular Pharmacol* 1992; 19(Suppl. 6):S8-18.
42. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
43. Byrne CD, Wareham NJ, Brown DC, Clark PM, Cox LJ, Day NE, et al. Hypertriglyceridaemia in subjects with normal and abnormal glucose tolerance – relative contributions of insulin secretion, insulin resistance and suppression of plasma non-esterified fatty acids. *Diabetologia* 1994; 37: 889-96.
44. Gaenzer H, Neumayr G, Marchang P, Sturn W, Lechleitner M, Föger B, Kirchmair R, Patsch J. Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 89:431-434.

45. Ohara Y, Peterson TE, Sayegh HS, Subramanian RR, Wilcox JN, Harrison DG. Dietary correction of hypercholesterolemia in the rabbit normalizes endothelial superoxide anion production. *Circulation* 1995; 92:898-903.
46. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80:1808-11.
47. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332:488-93.
48. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kolno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improved endothelial-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95:76-82.
49. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94:6-9.
50. Ting HH, Timimi FK, Haley EA, Roddy M, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95:2617-22.
51. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997; 96:1513-9.
52. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94:3115-22.
53. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND Study. *Circulation* 1996; 94:258-65.
54. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95:1115-8.

55. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:2545-51.
56. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS, et al. Ehinyl estradiol acutely attenuated abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:52-60.
57. Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A, Panza JA, Maclawiw M, Cannon RO. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 96:2795-801.
58. Quyyumi AA. Does acute improvement in endothelial dysfunction in coronary artery disease improve myocardial ischemia? *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:904-11.
59. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 2003; 33(14):1013-1035.
60. Mitu F, Mitu M. Physical exercise and vascular endothelium. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2003; 107(3):487-93.
61. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004; 561(1):1-25.
62. Rush JWE, Denniss SG, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol* 2005; 30(4):442-474.
63. Apor P, Radi A. Vascular effects of physical activity. *Orvosi Hetilap* 2005; 146(2):483-9.
64. Wang J, Wolin MS, Hintze TH. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation of epicardial coronary artery in conscious dogs. *Circ Res* 1993; 73:829-38.
65. Sun D, Huang A, Koller A, Kaley G. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *J Appl Physiol* 1994; 76:2241-7.
66. Minami A, Ishimura N, Harada N, Sakamoto S, Niwa Y, Nakaya Y. Exercise training improves acetylcholine-induced endothelium-dependent

- hyperpolarization in type 2 diabetic rats, Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Atherosclerosis* 2002; 162:85-92.
67. Kingwell BA, Sherrad B, Jennings GL, Dart AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol* 1997; 272:H1070-H1077.
 68. Allen JD, Geaghan JP, Greenway F, Welsch MA. Time course of improved flow-mediated dilation after short-term exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(5):847-853.
 69. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of the endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999; 100:1194-1202.
 70. 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* 2000a; 342:454-460.
 71. Brendle D, Joseph LJO, Correti MC, Gardner A, Katzel LI. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001; 87:324-329.
 72. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP, Kingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2782-2787.
 73. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93(2):210-214.
 74. Miche E, Hermann G, Novak M, Wirtz U, Tietz M, Hürst M, Zoller B, Radzewitz A. Effect of an exercise training program on endothelial dysfunction in diabetic and non-diabetic patients with severe chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(Suppl 1):117-124.
 75. Veves A, Saouaf R, Donaghue V, Mullooly CA, Kistler JA, Giurini JM, Horton ES, Freliding RA. Aerobic exercise capacity remains normal despite impaired endothelial function in the micro and macrocirculation of physically active IDDM patients. *Diabetes* 1997; 46(11):1846-1852.

76. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the poly-metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:551-555.
77. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Goodman C, Taylor R, Green D. Exercise training, vascular function, and functional capacity in middle-aged subjects. *Med Sci Sports Exerc* 2001b; 33(12):2022-2028.
78. Jodoin I, Bussi eres LM, Tardif JC, Juneau M. Effect of a short term primary prevention program on endothelium-dependent vasodilatation in adults at risk for atherosclerosis. *Can J Cardiol* 1999; 15(1):83-88.
79. Bergholm R, Makimattila S, Valkonen M, Liu M, Lahdenper as S, Taskinen M, Sovij arvi A, Malmberg P, Yki-J arvinen H. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis* 1999; 145:341-349.
80. Wang J, Wolin MS, Hintze TH. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation of epicardial coronary artery in conscious dogs. *Circ Res* 1993; 73:829-38.
81. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide synthase production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res.* 1994; 74:349-53.
82. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yosmizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Exercise and endothelial function. *Circulation* 2000; 102(22):179, November.
83. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagama K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelial-dependent vasodilatation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003; 108:530-535.
84. Benetti M, Matos ABM, Herdy AH, Carvalho T, Carvalho JA, Ribeiro JP. Improvement in endothelial function with high-intensity exercise training in patients with coronary artery disease. *Eur Heart Journal* 2006; 27 (Abstract suppl):444.

85. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 01/88. Normas de Pesquisa em Saúde. In: Diário Oficial da União de 14/06:10713/10. 1988.
86. Gwitz PA, Stone HL. Coronary vascular response to adrenergic stimulation in exercise-conditioned dogs. *J Appl Physiol* 1984; 57:315-20.
87. Hayward R, Ruangthai R, Karnilaw P, Chicco A, Strange R, McCarty H, Westerlind KC. Attenuation of homocysteine-induced endothelial dysfunction by exercise training. *Phatophysiology* 2003; 9:207-214.
88. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, Hobert E, Drinkmann A, Bacher F, Grunze M, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86:1-11.
89. Araújo CGS. Manual de teste de esforço. 2 ed. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico, 1984.
90. Laborlab Glicose. Sistema para determinação de glicemia. Guarulhos: Laborlab Produtos para Laboratórios Ltda, 2002.
91. Labtest. Sistema para determinação de hemoglobina glicada. Lagoa Santa: Labtest Diagnóstica S.A., 1999.
92. Colestat Colesterol. Sistema para determinação de colesterol total. Rosário: Wiener Lab, 2000.
93. LDL-C Select FS. Reagenz für die quantitative in-vitro-bestimmung von LDL-Cholesterin in serum oder plasma an photometrischen systemen. Holzheim: Diasys Diagnostic Systems GmbH & Co, 2001.
94. Colesterol HDL. Sistema para determinação de HDL colesterol. Rosário: Wiener Lab, 2000.
95. Laborlab Triglicérides. Sistema para determinação de triglicérides. Guarulhos: Laborlab Produtos para Laboratórios Ltda, 2002.
96. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(2):257-65.

97. Clarkson P, Montgomery HE, Müller MJ, Donald AE, Powe AJ, Jubbs M, World M, Deanfield JE. Exercise training enhances endothelial function in young men. *Am Coll Cardiol* 1999; 33:1379-1385.
98. Köller A, Huang A, Sun D, Kalley G. Exercise training augments flow-dependent dilatation in rat skeletal muscle arterioles. *Circ Res* 1995; 76:544-50.
99. Prior BM, Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL. Exercise induced vascular remodeling. *Am J Sport Med* 2003; 31(1):26-33.
100. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction non-insulin dependent diabetes mellitus: a hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141(1):17-30.
101. Graier WF, Posch K, Fleischhacker E, Wascher TC, Kostner GM. Increased superoxide anion formation in endothelial cells during hyperglycemia: an adaptive response or initial step of vascular dysfunction? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45(2 Suppl 3):153-60.
102. Ivy JL. Role for exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sport Med* 1997; 24:321-36.
103. Mayer-Davis EJ, D'Agostino RJ, Karter AJ, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity – The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279:669-74.
104. Dunstan DW, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, Stanton KG. Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40:53-61.
105. Ishii T, Yamakita T, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care* 1998; 98:894-8.
106. Yasuda S, Miyazaki S, Kanda M, Goto Y, Suzuki M, Harano Y, Nonogi H. Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Eur Heart J* 2006; 27:1159-1165.

107. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol* 2000; 279:H1999-H2005.
108. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993; 341:1496-500.
109. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89:1530-8.
110. Shechter M, Sharir M, Labador MJP, Forrester J, Mierz CNB. Improvement in endothelium-dependent brachial artery flow-mediated vasodilatation with low-density lipoprotein cholesterol levels < 100 mg/dL. *Am J Cardiol* 2000; 86:1256-1259.
111. Sheu WHH, Chen YT, Lee WJ. Improvement in endothelial dysfunction with LDL cholesterol level < 80 mg/dL in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(8):1489-1501.
112. Kugiyama K, Kerns SA, Morriselt JD, et al. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low density lipoproteins. *Nature* 1990; 334:160-162.
113. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial-derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1994; 93:10-18.
114. Middlebrooke AR, Armstrong N, Welsman JR, Shore AC, Clark P, Macleod KM. Does aerobic fitness influence microvascular function in healthy adults at risk of developing type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22:483-489.
115. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hammann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98(24): 2709-15.
116. Niebauer J, Dulak J, Chan JR, Tsao PS, Cooke JP. Gene transfer of nitric synthase: effects on endothelial biology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4):1201-7.

117. Ostergard T, Nyholm B, Hansen TK, Rasmussen LM, Ingerslev J, Sorensen KE, Botker HE, Saltin B, Schmitz O. Endothelial function and biochemical vascular markers in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: the effect of exercise training. *Metabolism* 2006; 55:1508-1515.
118. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107:2435-2439.
119. Yu S, Yarnell JWG, Sweetnam PM, Murray L. What level of physical activity protects against premature cardiovascular death? The Caerphilly Study. *Heart* 2003; 89:502-506.
120. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kälberer B, Hauer K, Schlierf G, Kübler W, Schuller G. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:468-7.
121. Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: What is dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6):S459-S471.
122. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards J, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes mellitus in women: A Prospective Study. *JAMA* 1999; 282:1433-1439.
123. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther* 2004;102:87-96.

APÊNDICE

APÊNDICE A

FORMULÁRIO DE INFORMAÇÃO AO INDIVÍDUO E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO

Treinamento Aeróbio de Alta Intensidade Melhora a Vasodilatação Dependente do Endotélio em Pacientes com Síndrome Metabólica ou Diabetes Mellitus Tipo 2

O que você está sendo convidado a fazer?

Está sendo convidado a ser integrante de uma pesquisa, a qual envolve, testar um programa de exercício físico com o objetivo de melhorar a função endotelial de indivíduos com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2.

Antes que você decida se quer participar, por favor, leia estas informações cuidadosamente, como se descreve o estudo, e o que seria esperado de você caso deseje participar. Por favor considere se você deseja participar neste estudo e sinta-se à vontade para perguntar sobre quaisquer dúvidas que você possa ter.

Qual é a proposta deste estudo?

Testar um programa de exercício físico em indivíduos com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2.

O que irá envolver?

Envolverá fazer: um ultrassom de braço direito, ingerindo um medicamento (nitrito sublingual) na Clínica UniAngio; um teste de esteira (ergoespirométrico) na Unicardio, no Hospital Santa Catarina; exame de sangue (glicemia, hemoglobina glicosilada, colesterol e frações, e triglicérides) no Laboratório Santa Catarina; medidas de peso, altura e circunferência de cintura na Unicardio, no Hospital Santa Catarina; um programa de exercício físico de 6 semanas.

Em que condições você poderá participar?

Você poderá participar se: for um indivíduo com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2; tiver entre 40 e 70 anos de idade; se for homem ou mulher; que não faça exercícios físicos; não poderá fazer uso de insulina durante a pesquisa; não poderá ser hipertenso severo; não usar antioxidantes; não ser tabagista; não ter neuropatia diabética e osteoporose; com ausência de arteriopatias conhecidas; que não faça uso de betabloqueadores ou antagonistas de cálcio; residentes na região do Vale do Itajaí, Blumenau.

E se você mudar de idéia?

Poderá desistir a qualquer momento da pesquisa, por qualquer motivo.

Tem alguma compensação disponível?

Financeira não, porém, terá o possível efeito positivo do exercício físico para você.

E sobre confidencialidade?

Todos os seus dados serão mantidos em sigilo, inclusive seu nome onde será utilizado um número para nomear cada indivíduo participante.

Tem algum custo?

Não tem nenhum custo.

Dúvidas ou preocupações?

Se a qualquer momento você tenha qualquer preocupação sobre este estudo, ou se você quiser simplesmente informações adicionais, por favor contate: Prof. Carlos Alberto da Silva, Av. 21 de Janeiro 1770, Centro, Pomerode, SC, Telefone (47) 387-3397 ou 8836-1818.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- Eu confirmo que a natureza e proposta do estudo foram bem explicados a mim e que li o Formulário de Informação ao Indivíduo.
- Eu confirmo que qualquer dúvida que eu perguntei foram respondidas para minha satisfação.
- Eu confirmo que entendo a natureza e proposta do estudo e os procedimentos envolvidos.
- Eu confirmo que tive tempo suficiente para considerar minha participação.
- Eu entendo que minha participação é confidencial e que os registros podem ser inspecionados por autoridades regulatórias dos Comitês de Ética.
- Eu entendo que posso me retirar do estudo a qualquer momento sem ter que dar uma razão e que isto não irá afetar meus cuidados médicos futuros de maneira alguma.
- Eu entendo que os responsáveis por este estudo podem interromper o estudo ou a minha participação a qualquer momento, por qualquer razão, sem meu consentimento.

Ao assinar abaixo, eu livremente concordo em participar neste estudo:

Nome: _____

Assinatura: _____

Data Assinatura: _____

Pesquisador responsável pela pesquisa:

Nome: Carlos Alberto da Silva Telefone Contato: (47) 3387-3397 / 8836-1818

Assinatura: _____

Data Assinatura: _____

ARTIGO EM LÍNGUA INGLÊSA

**AEROBIC TRAINING OF HIGH-INTENSITY IMPROVES VASODILATATION
ENDOTHELIUM-DEPENDENT IN PATIENTS WITH METABOLIC
SYNDROME OR DIABETES MELLITUS TYPE 2**

Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva; Dr. Jorge Pinto Ribeiro; Dr. Marcus Serafim; Dr. Júlio César Amaral de Ulhoa Canto; Dr. Ronaldo Ernani da Silva; Dr. Edson Botura; Dr. Marco Antonio Ribeiro Malschitzky; Prof. Dr. Sebastião Iberes Lopes; Dra. Talita de Mattos Seydell

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease is the major cause of morbidity and mortality in patients with the metabolic syndrome or diabetes mellitus type 2. As the endothelial dysfunction precedes the development of cardiovascular disease, it would be desirable to identify and treat the endothelial dysfunction before the development of atherosclerosis. There is currently clear evidence to support the protective effect of regular physical exercise on patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus. What is less clear is the relationship between training intensity and improvement in endothelial function.

Objective: Evaluate effect of a physical exercise program, of high and low intensity, on endothelial function of patients with Metabolic Syndrome or Diabetes Mellitus Type 2.

Methods: Thirty one patients with Diabetes Mellitus type 2 or metabolic syndrome were studied, with mean age (\pm SD) of 58 ± 6 years, randomized for high intensity aerobic training (AI: 75-85% of maximum heart rate, n = 10), low intensity aerobic training (BI: 50-60% maximum heart rate, n = 10) and control (n = 11). The training was performed for 50 minutes, four times a week. Before and after 6 weeks of training, subjects performed the exercise testing and had been studied for endothelial function, by high resolution ultrasound of the brachial artery, assessed after reactive hyperemia (endothelium dependent) and after nitrate administration (endothelium independent).

Results: The high intensity aerobic training resulted in a higher increase of the functional capacity, assessed by the maximum tolerated time on the exercise testing (AI before

9.39±1.22 minutes and after 12.12±1.24 minutes; BI before 8.84s±1.82 minutes and after 10.41±1.99 minutes; Controls before 9.36±1.21minutes and after 8.96±1.35minutes; $p < 0.05$). The diameter difference of the vessel after hyperemia was significantly higher for the high intensity group (AI before 4.28±0.73mm and after 5.62±0.95mm; BI before 4.24±0.49mm and after 5.01±0.56mm; Controls before 4.31±0.37mm and after 4.23±0.23mm; $p < 0.05$). After nitrate, there was no significant difference for none of the groups (AI before 5.13±1.17mm and after 5.20±1.10mm; BI before 4.93±0.88mm and after 5.07±0.70mm; Controls before 4.96±0.36mm and after 4.62±0.36mm; $p = 0.565$).

Conclusions: When compared to the low intensity aerobic training and controls, the high intensity aerobic training improved the functional capacity and vasodilator response endothelium dependent in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2. These findings suggest that physical training of high intensity might be considered as a preventive alternative in those patients.

Key-Words: Oxygen Consumption. Endothelium-Dependent Vasodilatation. Physical Training. Intensity. Ultrasonography. Metabolic Syndrome. Diabetes Mellitus Type 2.

1 INTRODUCTION

Upon the last years life and health conditions have improved in a continuous way and sustained in most countries, due to the political, economical, social and environmental progress, as well as the advances in medicine and public health care. The worldwide health (1) and from the region of the Americas (2) reports are conclusive on this concern. However, the fastness and extension of urbanization, which are important characteristics introduced in this context, provoke aggressive changes on people's life style, mainly on dietary habits and reduction on the level of physical activity.

In front of this, investigating the prevalent morbidity and mortality conditions, it is verified that there is a diminution of some health problems, as it is the case with certain infecting-parasite and conditions linked to the lack of basic infra-structure; on the other hand, it is verified the growing of other health problems, in which the chronic non-infectious diseases are highlighted, like the circulatory system diseases, newplasias, intolerance to glucose, diabetes mellitus and metabolic syndrome.

Diabetes mellitus is, currently, one of the major health problems worldwide. It is estimated that from an adult population of 273,8 millions, 21,4 millions are diabetic in the USA (prevalence of 7,8%); in South America, from 233 million adults, 8,6 millions are diabetic (prevalence of 3,7%) (3). In Brazil, according to the Reorganization of Attention to Hypertension and Diabetes Mellitus Planning, 2,9 million individuals were identified with suspects of diabetes mellitus, being the South Region the one which obtained the highest prevalence with 18,6% of the totality of cases (4). A prevalence of high importance is the by group of age, which is in the Brazilian population from 30-69 years old of 7,8%, with higher intensity in the age group from 60-69 years old with a prevalence of 17,43% (5).

Concerning to this disease consequences, it is among the ten main basic mortality causes in the country (6). The ATTICA Study, which was carried out in Athens, Greece, rules out an epidemiology of diabetes similar to the one in the American. In a population of 3.042 subjects in risk of atherosclerotic cardiovascular disease, 7% of them had diabetes (7). According to the World Health Organization, approximately 194 million

subjects have diabetes around the world, and this amount can double fold until the year 2.205, due to the population growing, age, unhealthy diets, obesity, and sedentary life style (8). Wild and cols. say that the diabetic epidemiology grows frighteningly, showing that a worldwide prevalence seen in 2.000 of 2,8%, approximately 171 millions, is estimated for year 2.030 to be of 4,4%, approximately 366 million all around the world, as well as being higher among men than in women, it is justified not only by the maintenance of central obesity, but also by the demographic change and by increasing of people with more than 65 years of age (9). There are different types of diabetes mellitus, and the one with higher prevalence, reaching 90 and 95% of the totality of cases, is diabetes mellitus type 2 (DM2), which occurs in subjects in the middle age, and its cause is attributable to a strong genetic predisposition, besides environmental factors, such as: sedentary life and an excess of caloric intake. Diabetes mellitus is associated to a marked increase of cardiovascular disease, and this worsening seems to be caused in a pre-diabetic state (10).

The metabolic syndrome is characterized by three or more cardiovascular risk factors, correspondent to elevated glucose, abdominal obesity, arterial hypertension, elevated triglycerides and low cholesterol HDL (11). It is a complication of the characterized factors of insulin resistance, combined to other cardiovascular risk factors. The International Diabetes Federation (IDF) believes that the metabolic syndrome is powering the worldwide twin epidemic of diabetes type 2 and cardiovascular disease (12). The risk factors include those ruled out by ATP III, as hyperglycemia, hypertension, abdominal obesity, hypertriglycerideimia and, cholesterol HDL (13). Its prevalence in the USA estimates approximately 22% in adults and, after adjustments for age, reaches the index of 24% of the population (14). The results from the Study InterAsia indicate that 64 million adults (13,7%) in age from 35 to 74 years old have the metabolic syndrome, as defined by ATP III (15). Steinbaum showed that, according to the 2.002 census, approximately 47 million American were diagnosed with metabolic syndrome (13). People with metabolic syndrome are two fold more propense to die from cardiovascular disease and three fold more propense to have a heart attack or stroke compared to people without metabolic syndrome (12). In addition, barely 200 million people in the world have the metabolic syndrome and from those, 80% will die from cardiovascular disease.

A fact of considerable importance is that the poor control of diabetes mellitus and metabolic syndrome can lead to vascular injury. Diabetic individuals and with associated risk factors (metabolic syndrome) have an increased cardiovascular morbidity and mortality. The vascular endothelium has been studied in regards to its structures and functions whose are important on regulation of homeostasis of the vascular system in the diabetic individual and with metabolic syndrome (16-21). Specifically, in diabetes mellitus the endothelial function seems to be injured (22). Endothelial dysfunction is characterized by a vasodilatation dependent on the injured endothelium, and it is associated to a strong trend of platelet aggregation, proliferation of smooth muscle cells, lococitary adhesion and, consequently, to the development and progression of atherosclerosis (23). It has been implicated in the pathogenesis of the vascular disease evolved from the uncontrolled diabetes mellitus (24). Studies provide support to the view that the metabolic syndrome is characterized by the sum of risk factors and endothelial dysfunction (25). The physiopathological mechanisms that accelerate the progress of vascular dysfunction in the endothelium seem to be related to the metabolic alterations, due to hyperglycemia, lipid alterations and insulin resistance (26). Diabetes complications, mainly the microvascular occur in the presence of hyperglycemia, already started with injured glucose tolerance (IGT). Hyperglycemia inhibits vasodilatation dependent from nitric oxide (NO). Vascular endothelial dysfunction is a fundamental aspect of all TGP complications and it develops in most of cases as a consequence of acquired defects of NO signalization. In endothelial smooth muscle cells, NO has at least two critical and competitive roles: the vasodilatation signaling, in which insulin, bradycinin, acetylcholine and mechanical shear stress produce NO by nitric oxide synthesis (NOS), which after generated, NO diffuses locally to cause arterial vasodilatation; and the dysintoxication of reactive oxygen species (ROS), which consumes NO and thus, less NO will be available for vasodilatation (21,27). Therefore, hyperglycemia generates toxic ROS and leads to a multifactor exhaustion of NO. endothelial lesion has been implicated in vascular diabetic disease and metabolic syndrome pathogenesis, as well as low insulin sensibility, dislipidemic, hypertensive, passive and active smokers, leading as final common way the cardiovascular diseases (28-33). Some investigators consider that endothelial dysfunction is a premature and

integral manifestation of the atherosclerotic disease, caused by variable cardiovascular risk factors (19, 34-37), and that the improvement on endothelial dysfunction reflects in anti-atherogenic benefit (19). Atherosclerotic complications occur suddenly, however, they are being constituted for long term, and asymptomatic. A normal and healthy endothelium is exposed to a variety of prejudicial factors.

Eventually, the healthy tissue is injured, where endothelial dysfunction results, and if the damage persists, increased lesions occur in the wall of the vases, and atherosclerotic plaques grow, carrying the vulnerability and breaking risk (38-40).

Therefore, endothelial dysfunction precedes diabetes mellitus, considering it a precocious and composed abnormality for the clinical aspects that characterize the metabolic syndrome (16), as: arterial hypertension (41); visceral obesity (42); hypertriglycerideimia (43); low HDL-C and high LDL-C (44); and diabetes mellitus (35); although the underlying mechanisms of those associations have not still been totally identified.

In regards to treatment, studies have been demonstrating that the endothelial dysfunction can be lessened by a variety of interventions, as in attempts of cholesterol reduction (45-48), with antioxidants (49-51), in the inhibition of the enzyme converting angiotensin - ACE (52-54), in the insulin therapy (44), in the therapy of hormonal replacement (55-57), in the supplementation with L-Arginine (30, 58) and, by the physical exercise (59-63).

Physical exercise training in animals improved the endothelium dependent vasodilatation, as in dogs (64) and in mice (65, 66). Specifically, the physical training has resulted in a significant improvement of endothelial dysfunction in healthy human populations (67), healthy teenagers (68), hypertensive men (69), individuals with coronary artery disease (70), individuals with peripheral arterial disease (71), of dyslipidemics (72) and individuals with cardiac insufficiency (73, 74).

In diabetic individuals, physical exercise of light to moderate intensity improves endothelial function (19, 20, 75, 76). Inversely, a study with healthy young subjects of both sexes (77), other with subjects at risk of coronary arterial disease (78) and another with diabetics with chronic cardiac insufficiency (74) didn't improve the endothelial function as an effect of a physical exercise program. But, outstanding fact is for a study

with healthy men, training 4 sessions a week of 60 minutes each, where a worsening of the endothelial function was evidenced (79).

However, the mechanisms for which physical exercise recuperates the endothelial function dependent of the endothelium are not still totally known, although, it is believed that such effect happens due to the liberation of nitric oxide (18, 65, 80-82). Apor and Rádi say that the regular physical activity decelerates the processes of aging of arterial wall and of the endothelial function, which is denoted by the echo graphic checking of the post-ischemic dilation of the vases in members from several populations (63).

A variable that might have influenced the conflicting results above described, is the physical exercise training intensity used. However, few studies evaluated the effect of different intensities of aerobic training on the endothelial function. Goto and colleagues randomized healthy individuals for three intensities of aerobic training: light, 25% maximum oxygen consumption (VO_2max); moderate, 50% of VO_2max ; and high, 75% VO_2max . The group who trained in moderate intensity improved the endothelium dependent vasodilatation and none of the groups improved the independent vasodilatation of the endothelium (83). Beyond of that, the group who trained in high intensity showed increase of the oxidative stress. Our research group recently presented a randomized study of patients with coronary arterial disease, who were randomized for training of low intensity (60-65% of the maximum heart frequency) or of high intensity (80 - 85% of the maximum heart frequency), and after four weeks of intervention, the group of high intensity demonstrated improvement of the vasodilatation dependent and not dependent of the endothelium (84). These findings suggest that, in patients with DAC and with endothelial dysfunction, as those studied by Benetti and colleagues, the training of high intensity can bring benefits for the function of the endothelium. Therefore, as patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus present endothelial dysfunction, it would be interesting to know if a program of high intensity exercises can have benefits when compared to a program of low intensity.

2 OBJECTIVE

To compare the effect of an aerobic physical training program of high and low intensity, in the endothelial function of patients with Metabolic Syndrome or Diabetes Mellitus Type 2.

3 METHODS

3.1 PATIENTS

Subjects with metabolic syndrome or diabetes mellitus type 2, of both sexes, with age between 40 and 65 years, without coronary arterial disease were studied. This study was led in the Section of Prevention and Cardiovascular Rehabilitation Unicardio, in the Hospital Santa Catarina, in the city of Blumenau, in the State of Santa Catarina, Brazil. The following exclusion criteria were used: subjects in whom, for reasons related to their clinical screening, it was not possible to suspend medicines with known effect on endothelial function, as inhibitors of the enzyme converting angiotensin, calcium channels blockers, nitrates, beta-blockers, anti-oxidizers, hormonal replacement, insulin; subjects with altered strength test (positive); cigarette smoking history in the last 12 months; participation in a physical exercise program in the last 12 months; chronic obstructive lung disease; high pressure levels (systolic blood pressure above 180mmHg and diastolic blood pressure above 110mmHg); diagnosed osteoporosis and diabetic neuropathy.

The recruitment procedure of the sample was: in the Association of Diabetics of the valley of Itajaí, done in its monthly meeting; in the health center of the Família Arão Rebello, during their weekly meeting; and patients of Clínica Unicardio. All the participants underwent a clinical examination before the inclusion in the study, as well as they were informed regarding the objectives of the study and about the possible risks and discomforts involved with their participation in the experiments, signing term of informed consent (Appendix A). The study protocol was approved by the Commission of Ethics and Researches of Hospital Santa Catarina. This project is framed in the category II of the research regulation in men, in Brazil (85), where in agreement with article 13 of the referred resolution, a signed written consent term was requested.

3.2 PROTOCOL

All study patients underwent an initial clinical examination with a cardiologist. Before and after 6 weeks of intervention, the patients performed the strength test, physical exam, laboratory exams and evaluation of endothelial function. The participants

of this study were submitted to program of physical exercise in the Section of Prevention and Cardiovascular Rehabilitation Unicardio of Hospital Santa Catarina, in Blumenau, State of Santa Catarina, for 6 weeks, period considered enough to obtain changes in the endothelial function (70, 73, 86, 87). The participants were guided to keep the original alimentary habits and behaviors. After the strength test limited by fatigue, the participants were guided with base in their individual prescription of exercises, and randomized for a low or high intensity. For the high intensity program, the patients trained to a heart frequency corresponding to 75 to 85% of the maximum heart frequency reached in the strength test, while the program of low intensity was performed to a heart frequency corresponding to 50 to 60% of the maximum heart frequency (88). During the study period, the patients maintained the same doses of medicines.

3.3 PROGRAM OF AEROBIC TRAINING

In both programs, the patients trained 4 times a week, 50 minutes for session. Each session of physical exercise was divided in: 5 minutes of warm up, with stretching exercises and circling of members and body; 40 minutes of aerobic exercises (walk and/or run), being the first 10 minutes progressive until reaching the training target, and after, 30 minutes in the training target; and 5 minutes of cold down at the end, with stretching, flexibility and relaxation exercises. The part of aerobic exercise of each session was continuous. The 6 weeks consisted of 2 weeks of progressive adaptation phase and 4 weeks training in the target predetermined by the maximum heart frequency. The exercise sessions were supervised by one of the investigators and the determined intensity of exercise was monitored and registered for each patient by a watch of heart frequency (Polar, I Model M62, Helsinki, Finland). The alarms of the watches were programmed for the inferior and superior limits of the correspondent intensity, determined for each patient.

3.4 EVALUATION OF FUNCTIONAL CAPACITY

The exercise test was performed at Unicardio/HSC Clinics of Hospital Santa Catarina, downtown Blumenau, by a cardiologist that didn't know the group to the which

the patients were randomized in. An ergometric treadmill with computerized system (I Raise PC Micromed, I Model Millenium EM200 Plus, Brasília, Distrito Federal, Brazil). Bruce's protocol was chosen (89). Initially a standing rest electrocardiogram was made and the blood pressure was measured; the electrocardiogram was observed continuously; blood pressure was measured to each period; the test was interrupted by physical exertion of the evaluated subject, and in a gradual way; the room temperature was maintained at 24° C by air conditioning.

3.5 LABORATORY MEASURES

All the subjects were submitted to laboratorial examination, performed at Laboratory Santa Catarina, in Hospital Santa Catarina, as follows: the standard laboratorial procedure was executed, where the individual was in the morning in fast of 12 hours; seated in a chair with the left arm extended to front and leaning, with the possible most visible vein, the vein puncture was made by clamping rubber band type serum around the musculature of the brachial biceps; needle and syringe were used with assay tubes Vamtainer, where the blood was stored collected without anticoagulant, but with separator gel. This collection was performed at Laboratory Santa Catarina, in the City of Blumenau, in Santa Catarina, by the biochemical of that laboratory.

For the fast glucose, the blood test was used in fast, executed by laboratorial standardized techniques, with the Enzymatic Method, Oxidative Glucose, Colorimeter and of Final Point Liquid Stable from Laborlab (90). For glycaed hemoglobin, blood test was used in fast, executed by laboratorial standardized techniques, with glycaed Hemoglobin Method or glycaed Labtest, with the microcromatography technique (91). For the cholesterol the blood test was used in fast, executed by laboratorial standardized techniques: total cholesterol was used the Enzymatic Method AA of Colestat (92); for the LDL cholesterol the photometric method was used, which is a homogeneous Method a hundred the stages of the direct centrifugation to measure LDL cholesterol. The 1st step is to select LDL and the lipoprotein enzymes are not transferred; in the 2nd step LDL is transferred free being measured through an enzyme with reaction of colors (93); for the HDL cholesterol the Precipitating Reactive Method was used for separation of the

lipoproteins of high density in serum or plasma (94) and; for the triglycerides the Enzymatic Method Liquid Stable of Laborlab was used (95).

3.6 EVALUATION OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION

All the patients were submitted to a non-invasive evaluation of the endothelial function, performed at Clínica Uniangio, in the city of Blumenau, Brazil. Two investigators performed all the tests, without knowledge of the groups to which the patients were randomized. They were in fast from 8 to 12 hours; the temperature adaptation was in 24° C; vasoactive medicines were suspended for approximately 4 half-lives; the patients didn't train in the day of the exam; they were oriented to not ingest substances that affected the vasodilatation mediated by the flow (FMD) for at least 24 hours before the exam, as caffeine, fatty foods, vitamin C, alcohol; no make use of tobacco; it was observed that the women were not in menstrual period; the individual was positioned lying, with the arms in prone in a comfortable position, to obtain image of the brachial artery, above the sewage antecubital, in the longitudinal plan, as seen in one of the evaluated subjects, shown at Figure 1.

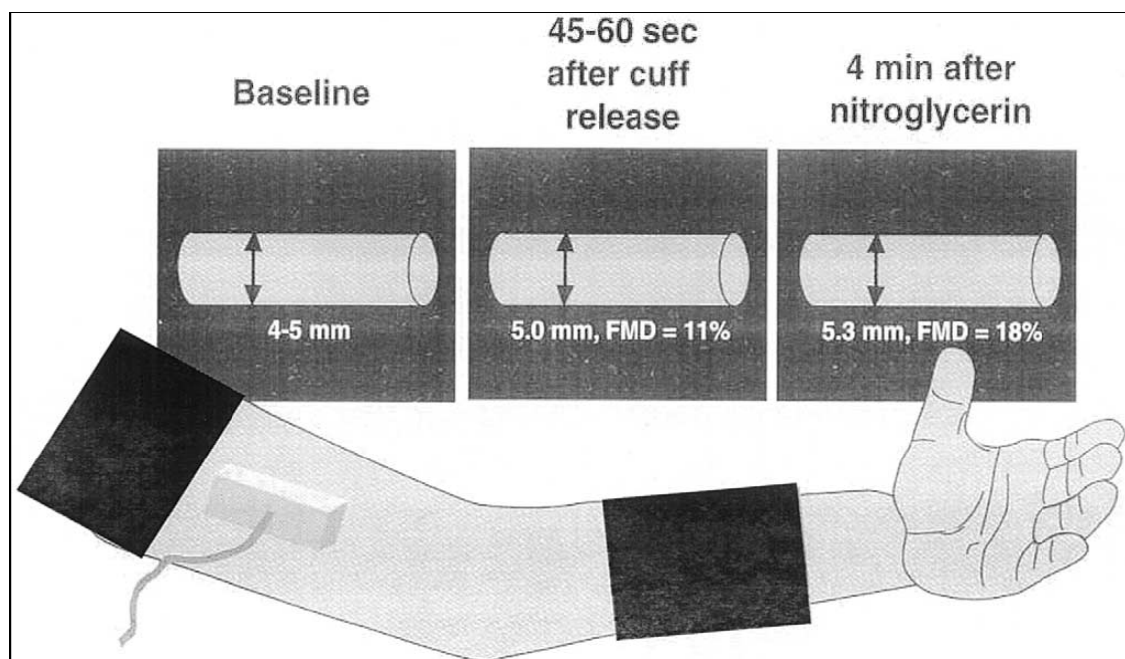


Figure 1: Outline of the position of the transducer in the sewage antecubital and the image of the supersonic sound waves. Adapted from Corretti et al. (96).

A supersonic sound waves was used (Acuson, Model 128XP System, Montain View, California, USA), with vascular software for bidimensional images (2D), color Doppler and ghasly, with a monitor of internal electrocardiogram (ECG) and, a vascular transducer of high frequency (Acuson, Model L7 7,5-10 MHz, Montain View, California, USA). After the positioned subject, a segment with interfaces summons previous and subsequent between the lumen and the arterial wall and selected for images in tones of ash 2D. The images in tones of ash 2D, so much the way M and the way A (location of walls) they can be used to measure the diameter continually. The registrations of the arterial diameters were recorded in ribbon super-VHS for subsequent analysis. The whole reading happened after frozen the plan in the pick of the wave R in ECG in 3 measured sequences, repeating in more two waves R (therefore they were 9 measures, making the average at the end), as shown in one of the subject of the research, seen at Figure 2.

Vasodilatation Mediated by the Flow (FMD) Dependent of Endothelium: to create a flow incentive in the brachial artery, an sphygmomanometer cuff was placed below the sewage antecubital; an image in rest of the line base was acquired after 10 minutes of rest, obtained of a sample of volume of the middle of the artery; after that, the occlusion of the artery was created by the insufflations of the cuff for the supra-systolic pressure; typically, the fist was insufflated at least 50mmHg above the pressure basal systolic measure in the opposite arm, for occlusion of the arterial influx for extension of standardized time; that caused ischemic and consequent dilation down of the resistance vases through mechanisms solemnity-flow through the brachial artery (reactive hyperemia for 5 minutes), to accommodate the extensive resistance vases; the resulting increase in the stress cut caused dilation in the brachial artery; the longitudinal image of the artery was registered continually before of 30 seconds for 2 minutes after the deflation of the fist (peak \pm 60 seconds); a pulsed sign Doppler of the middle of the brachial artery was obtained after the immediate release of the cuff and not later than 15 seconds after the deflation of the cuff to evaluate the arterial diameter in mm (96).

Vasodilatation Mediated by the Flow (FMD) Independent of Endothelium: There were

necessary 10 minutes of rest after the reactive hyperemia (FMD), before other image could be acquired to reflect the conditions of re-established baseline; after having re-established the baseline noticed in the image, it was made administration of 0,4mg-Pumpspray of NitrolingualR (Wirkstoff: Nitroglycerin, Gesmbh, Vienna, Austria); the vasodilatation peak happened 3 to 4 minutes after having administered the substance (it was measured again after 4 minutes of the administration of the nitrate); the images were continually registered; the nitrate was not administered in individuals with bradycardia or serious hypertension; the nitrate, which is a exogenous donor of nitric oxide (IN THE), it has been used to determine the maximum vasodilatory answer that one can obtain, and to serve as a measure of independent vasodilatation of the endothelium reflecting the vascular function of the smooth muscle (96).

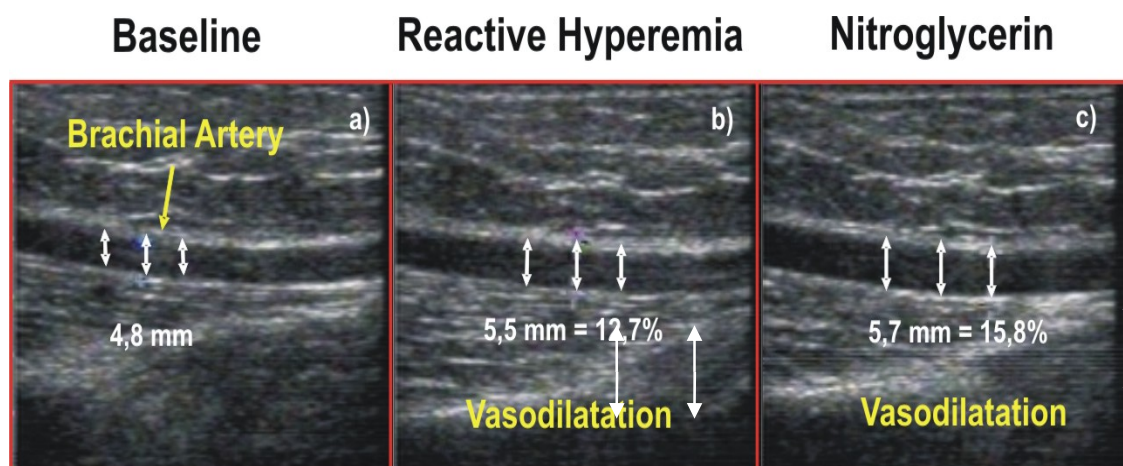


Figure 2: Image of the brachial artery seen by the Supersonic sound waves, longitudinally, in a patient of the study: a) Image of baseline after 10 minutes of rest; b)

Image 60 seconds after the deflation of a ischemic cuff of 5 minutes; c) Image after 4 minutes of the administration of sublingual nitrate.

3.7 STATISTICAL ANALYSIS

The size of the sample was calculated with base in previous studies (19, 20, 68, 77, 83). The data were initially evaluated for the test of Kolmogorov-Smirnova to establish the normality. The variables with normal distribution are presented by mean \pm DP and the variables that didn't have normal distribution they are presented by mean \pm EP. For the data with normal distribution, analysis of variance of couple entrance for repeated data was used to compare the effects of the interventions and multiple comparisons were performed by the test of Tukey. Variables without normal distribution were evaluated by the test Kruskal-Wallis, with multiple comparisons performed by the test U of Mann-Whitney. The significance level = 5% (p 0,05).

4 RESULTS

4.1 CHARACTERISTICS OF THE SUBJECTS

Thirty eight subjects were studied. Seven subjects were excluded of the study (six with suspicion of DAC with test of altered strength; one with hip surgery not recovered). Thirty one subjects were randomly designated to your groups: ten in the group of high intensity exercise; ten in the group of low intensity exercise and; eleven to the control group. As demonstrated in the Table 1, in the beginning of the study, the three groups presented similar characteristics. In general, the subjects presented overweight and obesity, hypertension and dislipidemia. The characteristics with relationship to factors of cardiovascular risk and use of medicines recommended for the handling and control of the metabolic syndrome and diabetes mellitus, are presented in Table 1.

Table 1: Characteristics of the subjects in the study, in their respective groups.

	High Intensity Group	Low Intensity Group	Control Group
n	10	10	11
Age (years)	50,7±9,2	52,2±7,5	49,5±6,8
Men / Women	03 / 07	05 / 05	03 / 08
Diabetes Type 2 (Glucose >126 mg/dL)*	02	02	04
Metabolic Syndrome (≥3 risk factors)**	08	08	07
Pré-Hypertension (120-139 / 80-89 mg/dL)***	02	05	02
Hypertension (>140/90 mm/Hg)****	06	04	09
Total CHOL ↑ (>200 mg/dL)**	05	05	07
LDL-C ↑ (>130 mg/dL)**	05	02	06
HDL-C ↓ (H <40 / M <50 mg/dL)**	06	07	09
TRIG ↑ (>150 mg/dL)**	04	03	06
Overweight (IMC 25-29,9 Kg/m ²)****	03	07	04
Obesity (IMC >30 Kg/m ²)****	05	01	05
CC ↑ (H >102 / M >88)**	08	06	10
Pharmacologicals			
Hipoglicemiantes (gliclazida, metformina, glucoformina)	01	02	03
Anti-hipertensivo (alfametildopa)	03	02	05
Estatinas (atorvastatina, lovastatina, sinvastatina)	02	02	04
Diuréticos (hidroclorotiazida)	01	01	01
Anti-agregante plaquetário (AAS)	02	01	03

* Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003. ** ATP III, 2001. *** Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Blood Pressure, 2003. **** OMS, 2004.

4.2 PROGRAM OF TRAINING

All the patients participated of the 24 training sessions for 6 weeks. The execution of the sessions in both groups was of 100%, with no interurrences. During the training sessions, the heart frequency was confronted at 20 minutes of training, as seen in Figure 3, where the group of high intensity maintained a frequency heart average of 79 ± 3 %bpm, while the group of low intensity maintained a medium frequency of 55 ± 2 %bpm

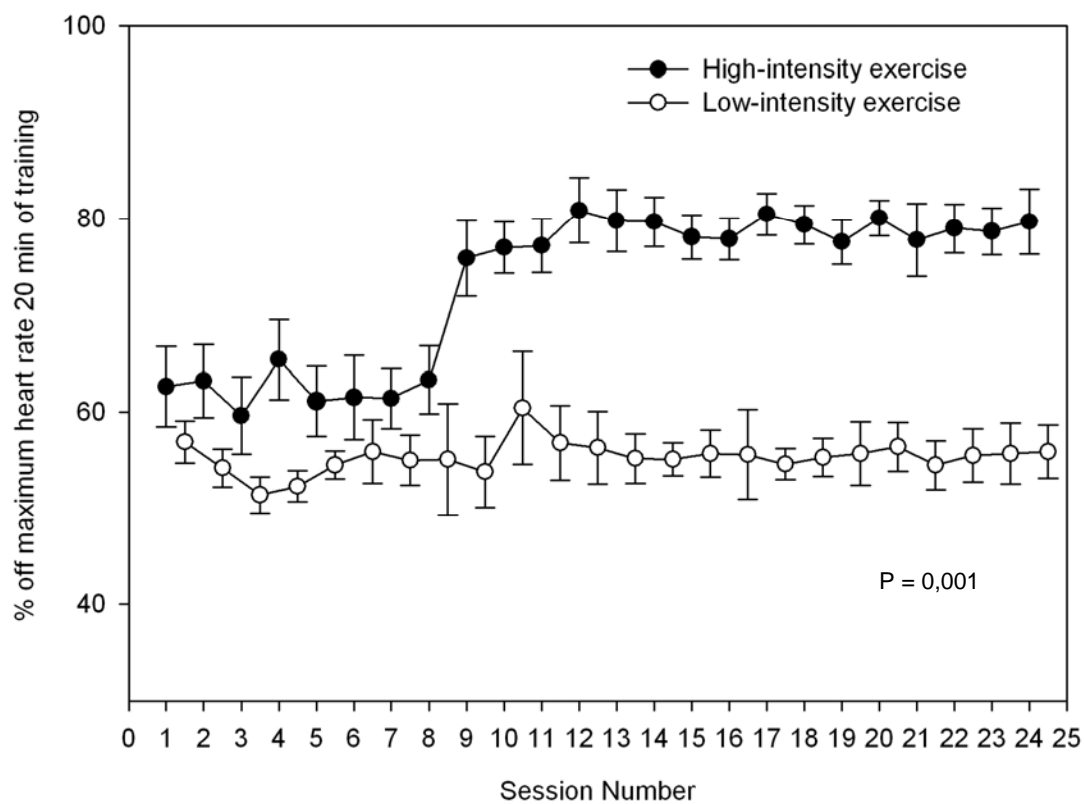


Figure 3: Graphic representation of the Percentile of the Heart Frequency, of the training Groups, per Session.

Table 2: Values of Means with Standard Deviation and Medians with Standard Error, from the Studied Variables.

Variables	High Intensity Group		Low Intensity Group		Control Group		P Value			Post-Hoc Tukey e U de Mann-Whitney
	Before	After	Before	After	Before	After	Timing	Interaction	Group	
Total Cholesterol (mg/dL) *	200 ±41	189 ±40	198 ±45	191 ±38	220 ±50	213 ±36	0,166	0,968	0,324	N/S
LDL-C (mg/dL) *	122 ±34	101 ±19	116 ±28	105 ±23	143 ±38	144 ±35	0,015	0,083	0,018	<0,005 GBI / GAI
HDL-C (mg/dL) *	44 ±5	48 ±6	45 ±14	49 16	41 ±6	42 ±7	0,016	0,600	0,334	N/S
Tryglicerides (mg/dL) *	176 ±99	138 ±95	153 ±85	139 ±78	181 81	157 ±75	0,010	0,573	0,819	N/S
IMC (Kg/m²) *	29 ±6	29 ±6	26 ±3	26 ±2	30 ±5	31 ±5	0,512	0,192	0,139	N/S
CC (cm) *	99 ±14	98 ±13	98 ±12	97 ±10	101 ±14	103 ±13	0,768	0,011	0,694	N/S
PAS Rest (mmHg) *	143 ±26	133 ±17	133 ±17	127 ±16	149 ±15	146 ±13	0,009	0,422	0,076	N/S
PAD Rest (mmHg) *	88 ±16	85 ±15	81 ±15	83 ±13	89 ±9	92 ±7	0,694	0,199	0,307	N/S
Fc Rest (bpm) *	82 ±8	69 ±9	85 ±6	71 ±8	82 ±11	83 ±11	<0,001	<0,001	0,171	N/S
Fast Glycaemia (mg/dL) **	94 ±31,3	86 ±28,7	106 ±35,3	92 ±30,7	110 ±34,8	103 ±32,6		0,016		<0,005 GAI / GBI
Hemoglobin Glycaed (%)**	7 ±2,3	6,7 ±2,2	7 ±2,3	6,7 ±2,2	8 ±2,6	8,2 ±2,6		<0,001		<0,005 GAI / GBI

* Data that show normal distribution, symmetric (represented by mean±DP, used statistic ANOVA and Post-Hoc Turkey). ** Data that shows a non-normal distribution asymmetric (represented by median±EP, used statistic Kruskal-Wallis and U of Mann-Whitney).

4.3 TEST OF STRENGTH

After six weeks of training of aerobic physical exercise, the total time of strength in the ergometric test increased significantly in the group of high intensity ($p < 0,005$), staying practically unaffected in the control group. In Figure 4, the average of the groups of the time of execution of the Test of Strength is demonstrated. The average value in the group of high intensity before was of $9,39 \pm 1,22$ minutes and after $12,12 \pm 1,24$ minutes, in the group of low intensity the time of test before was of $8,84 \pm 1,82$ minutes and later $10,41 \pm 1,99$ minutes and, the time of test of the group of controls before it was of $9,36 \pm 1,21$ minutes and later it was of $8,96 \pm 1,35$ minutes (p time $< 0,001$, p interaction $< 0,001$ and p group $0,048$, with Tukey $0,042$ for the group of high intensity).

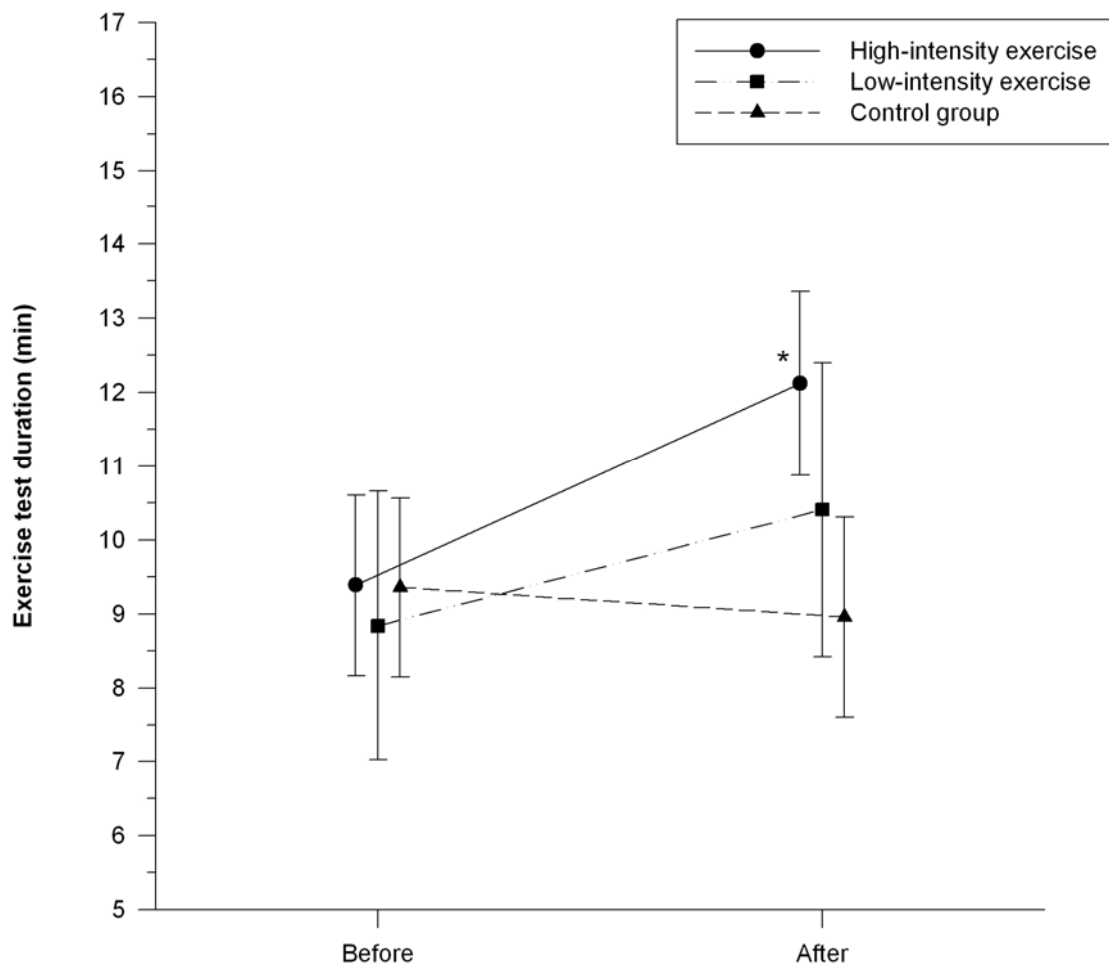


Figure 4: Graphic representation of the Time Spent for Execution of the Test of Strength of the Patients of the Research, per Group. * $p < 0,05$ for the test of Tukey

4.4 STUDY OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION

After six weeks of exercise training, a significant improvement was observed in the dependent dilation of the endothelium, being the larger increase in the group of training of high intensity compared with the one of low intensity. Inversely, in the control group the change in the diameter of the vase was not significantly different from those of the initial study. Table 3 displays the diameters of the brachial artery before and after the exercise program of the patients of the research.

Table 3: Mean and Standard Deviation Values of Endothelial Dysfunction.

Variables	High Intensity Group		Low Intensity Group		Control Group		P Value			Post-Hoc Tukey
	Before	After	Before	After	Before	After	Timing	Interaction	Group	
Base Diameter (mm)	4,18 ±0,74	4,31 ±0,95	4,11 ±0,48	4,25 ±0,53	4,16 ±0,41	4,12 ±0,22	0,238	0,420	0,918	N/S*
Reactive Hyperemia (mm)	4,28 ±0,73	5,62 ±0,95	4,24 ±0,48	5,10 ±0,55	4,31 ±0,37	4,22 ±0,23	<0,001	<0,001	0,037	<0,031 GAI*
Induced Dilatation NTG (mm)	5,22 ±1,02	5,67 ±0,95	5,17 ±0,60	5,41 ±0,58	4,96 ±0,36	4,62 ±0,36	0,103	<0,001	0,073	N/S*

* Used statistic ANOVA with Post-Hoc Tukey.

The vasodilatation of the brachial artery was significantly larger in the reactive hyperemia, in the patients' group with metabolic syndrome and diabetes type 2 who performed aerobic physical exercise of high intensity (75 to 85% Fcmaximum), reaching a $p < 0,005$ in Post Hoc of Tukey, compared with the groups of low intensity physical exercise (50 to 60% Fcmaximum) and control.

These patients presented endothelial dysfunction at the beginning of the study, according to average of the measure of the basal arterial diameter, fact considered common in that type of patient.

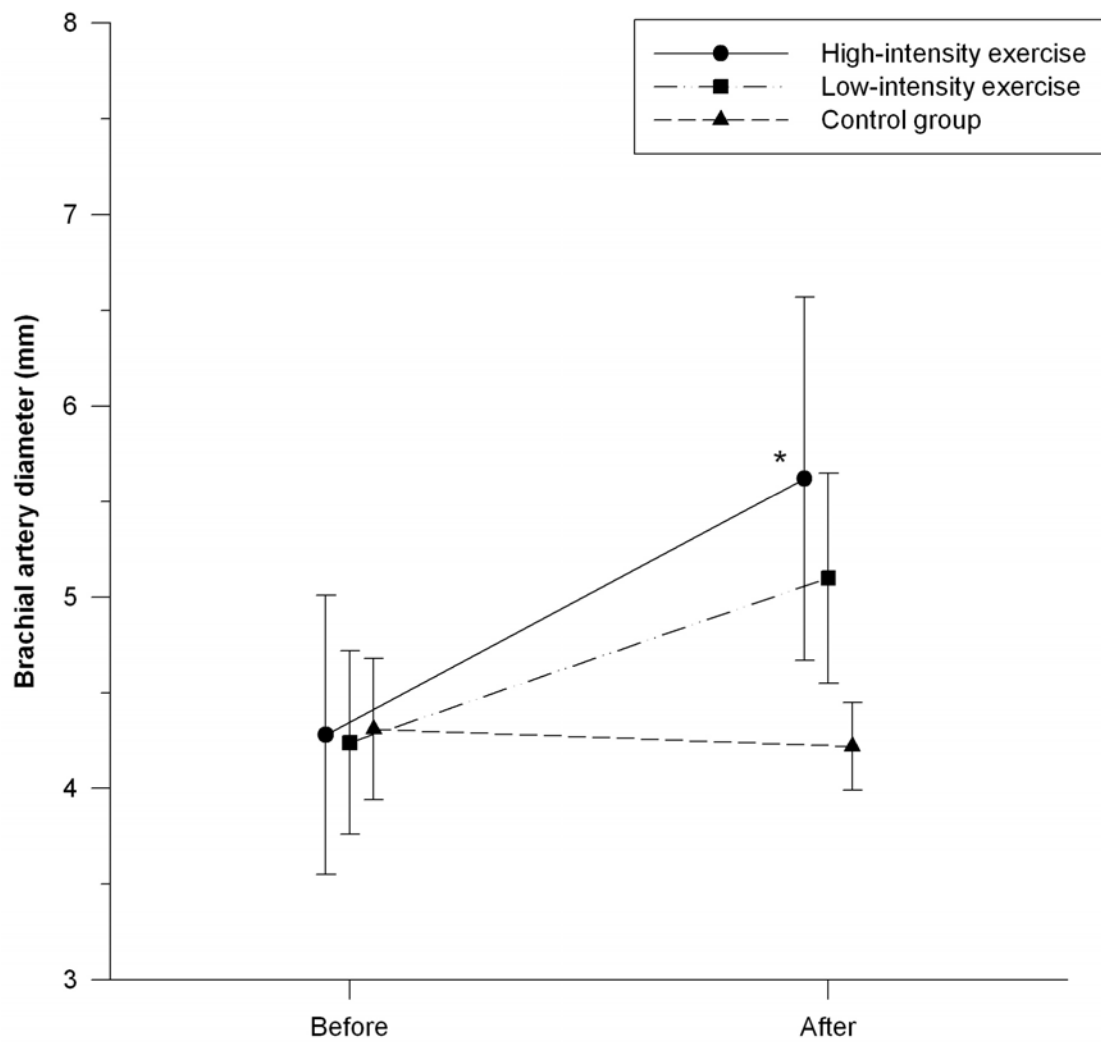


Figure 5: Graphic representation of the Dilation of the Brachial Artery, Endothelium-Dependent, per Group, post Reactive Hyperemia. * $p < 0,05$ by the test of Tukey.

In Figure 6, the average of the differences of the diameter of the brachial artery is demonstrated before and after the program of aerobic training, of the 3 groups of the study.

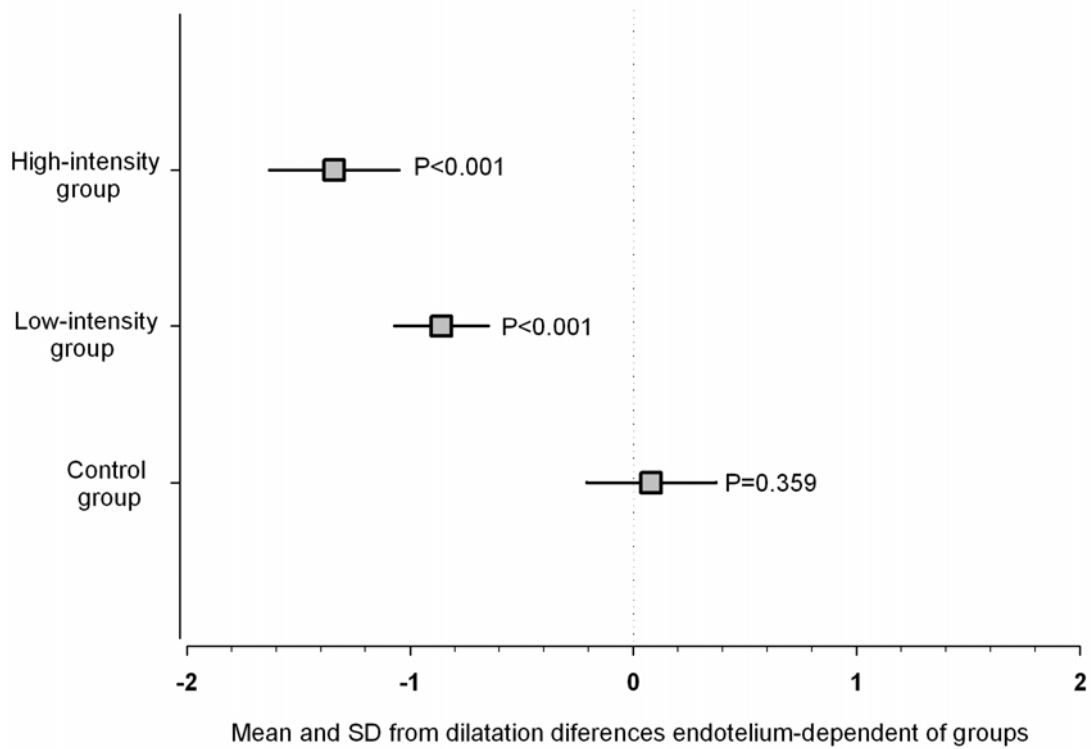


Figure 6: Graphic representation of the Difference of the Average, Before and After the Dilatation of the Brachial Artery (Reactive Hyperemia).

Below, Figure 7, presents graphically delta values (difference before and after), of the variable dependent dilatation of the endothelium of the brachial artery post hyperemia with: duration of the test of strength, fast glucose, lipoprotein of low density and glycated hemoglobin.

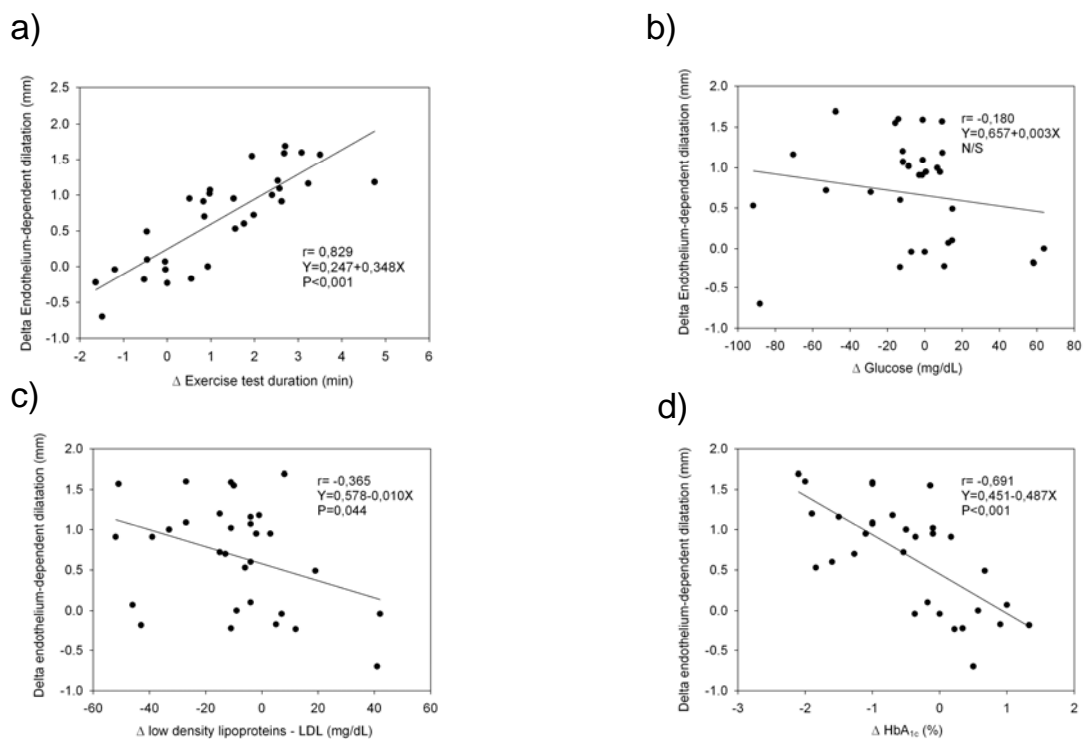


Figure 7: Graphic representation of the Lineal Dispersion of the Dilatation of the Brachial Artery Versus: a) Δ Duration of the Test of Strength; c) Δ Fast Glucose; b) Δ Lipoprotein of Low Density - LDL and; d) Δ Glycated Hemoglobin.

5 DISCUSSION

The main finding of that study was to show that patients with metabolic syndrome or diabetics type 2 have an answer significantly accentuated of the dilation of the brachial artery in the dependent function of the endothelium (reactive hyperemia), but not to the nitroglycerine, after a program of aerobic physical exercise of six weeks, being maximized that improvement with the exercise of high intensity. The training of physical exercise got better, also, the glicaemic profile, the profile of LDL cholesterol and the duration of the test of strength.

Studies in different populations have been demonstrating that programs of aerobic physical training improve the endothelial function: in individual healthy men (67), in healthy youths (68), in smokers (97), in subject with cardiac insufficiency class III (73), in overweight elderly (71) and, in patients with asymptomatic coronary arterial disease (70), in other words, the exercise training is associated with improvements in the vascular function of subjects with disease and factors of cardiovascular risk, who have endothelial dysfunction(61).

Conversely, other studies didn't identify an improvement in the vascular function dependent of the endothelium as an effect of the physical exercise: Jodoin et al., evaluated 22 subjects of mean age, with risk of coronary arterial disease and smokers, and they concluded that 12 weeks of aerobic physical exercise didn't improve the endothelial function of those subjects (78); Maiorana et al. didn't identify improvement in the endothelial function in 19 healthy subjects of mean age, after 12 weeks of a program of aerobic physical exercise and with circuit of moderate intensity (77); Miche et al. also didn't identify improvement in the endothelial function in 42 diabetic patients with chronic heart insufficiency after 4 weeks of physical exercise of moderate intensity (74). However, Bergholm et al. identified a worsening in the vascular function as effect of the intense physical exercise, when they studied 9 healthy men for the marathon (79).

Interestingly, Goto et al., when they evaluated the intensity of training of physical exercise, they obtained an inverse result to those of our study. They demonstrated that 12 weeks of physical exercise of low intensity (65% of the maximum heart rate), but not in physical exercise of high intensity (90% of the maximum heart rate), increased the

dependent vasodilatation of the endothelium in 26 healthy men of mean age (83). An outstanding fact, is that in the studies in which the endothelial function didn't improve, except for Miche et al., the subjects didn't present endothelial dysfunction initially, in other words, same was normal, suggesting that subjects with prejudiced endothelial function, as the ones with risk factors and with cardiovascular disease, can be more subject to improvements in the vascular function through the exercise training.

The consistence of published data, shown above, indicating that the exercise training improves the endothelial function in heterogeneous groups, on whom it is initially injured, seems to be correct, confirming the result of our study and, contrasting with studies of exercise training in subject with normal endothelial function.

Specifically in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus, three studies showed improvements initially in the vascular function prejudiced, although none of them has evaluated training intensity: Lavrencic et al. evaluated 30 men with metabolic syndrome and identified improvement in the vascular function by the increase of the dependent dilation of the endothelium after a program of 12 weeks of aerobic physical exercise, although it has not improved after NTG (76); Rigla et al. identified improvement in the vascular function determined by markers in the plasma of endothelial damage involved in the homeostasis, by the normalization of the high trombomodulin concentrations (TM), found after 3 months of aerobic training in 14 patients diabetic type 1 and 13 type 2, as well as a reduction in the high activities of the tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in the 13 patients diabetic type 2 (20); Maiorana et al. also found improvement in the vascular function of 15 patients diabetic type 2, after 8 weeks of aerobic exercise and exercise circuit, as well as, it didn't improve after NTG (19).

The improvement in the dependent function of the endothelium is thoroughly justified to be for the increase in the production of nitric oxide (NO) (64, 65, 81, 98). An important fact, is that four weeks of aerobic physical exercise already stimulates the endothelial function to an improvement (73). The physical exercise on the endothelial function, seems not only to increase the production of NO (66), as well as it increases, in a maintainable way, the synthesis of NO (eNOs). The high flow implicates in chronic adaptation of the vasodilatator system, for the stress spoil on the endothelium. This seems to happen not only for the high flow, but also for effects: hemodynamic, heart rate and

blood pressure (99) and; metabolic, highlighting the improvements in the glycaemic profile and hyperinsulineimia, picture found in the metabolic syndrome and diabetes mellitus, that at the same time, would be associated to a formation of free radicals (100, 101). Therefore, the benefit of programs of physical exercise on the vascular function, probably, link to the increase of the NO and high flow, causing improvement in the dilation of the vase, although that hemodynamic effects and metabolic in general can also be contributing to that improvement.

This study demonstrated and, it is in agreement with others (19, 20, 102-105), that the glucose in the blood in fast, as well as to the glycated hemoglobin improved after six weeks of aerobic physical exercise in patients with metabolic syndrome or with diabetes mellitus type 2, correlating those findings to the improvement of the endothelial function. Yasuda et al. investigated 24 diabetic patients type 2 with poor glycaemic control (glucose fast > 200 mg/dL and/or glycated hemoglobin > 9%), and they discovered that the intensive treatment of the hyperglycemia is associated with the improvement of the endothelial function, combined with the decrease of factor tumor necrosis (TNF α) and asymmetric dimethylarginine in the plasma (ADMA) (106).

One cannot forget to highlight that the improvement in the vascular function is evident in every vasculature, even if exercises are only practiced in the inferior limbs, excluding the remaining of the body. So, it is evident that the effect of the exercise training becomes specifically widespread, and not restricted to the vascular bed of the musculature, as demonstrated by Köller et al., Maiorana et al. and, Green et al. (61, 99, 107).

Another explanation, additional and summed for the improvement in the dependent vasodilatation of the endothelium, could be the changes for the training of aerobic physical exercise in the lipids concentrations in the blood, specifically the LDL cholesterol. The LDL cholesterol obtained a significant improvement as effect of the aerobic physical exercise physical of low and of high intensity in this study, although that in the group of low intensity the improvement found was larger. Other studies showed that the improvement in the lipids profile is accompanied of improvement in the vascular function (20, 45, 48, 108-111). Fact, characteristically important in diabetic patients and with cardiovascular risk factors (metabolic syndrome), it would be that oxidating LDL,

LDL that underwent by oxidant modifications, were shown to interfere with the formation of the NO (112, 113), in other words, in this study the drop in the total amount of LDL cholesterol post-training, might have collaborated for an improvement in the biodisponibility of NO, improving the function dependent of the endothelium, although that in the study of Goto et al. the physical exercise in the group of high intensity improved the LDL cholesterol, but it didn't improve the function dependent of the endothelium, justifying once again, to be the sum of involved aspects (83).

The duration of the test of strength was significantly higher after the training of 6 weeks in the group of aerobic exercise of high intensity, but it was not improved significantly in the group of physical exercise of low intensity, demonstrating that the cardiorespiratory answer improved as the intensity of the physical exercise increases, representing one more evidence than the aerobic physical exercise of high intensity can promote superior benefits to the physical exercise of low intensity in patients with metabolic syndrome or diabetics type 2. Middlebrooke et al. evidenced in their research with 27 subjects with risk of developing diabetes type 2, that a correlation exists between the maximum oxygen uptake and the measures of vascular function (maximum hyperemia), sustaining and suggesting that the vascular function can be recuperated through a increased aerobic physical conditioning (114). The same way, Lavrencic et al. found improvement in the endothelial function in diabetic patients together with a significant improvement of the maximum capacity of exercise (VO_2 maximum) (76). Hambrecht and colleagues confirm that increases in the dependent vasodilatation of the endothelium are significantly correlated with changes in the functional capacity (115). Added the improved functional capacity it is the improved hypercholesterolemia, outstanding fact for Niebauer et al., when they trained hypercholesterolemic mice, and they obtained a reversion in the endothelial dysfunction, that was correlated with the improved aerobic capacity (116). These findings arise a subject: if the training of exercise alone, or in combination with reduction of lipids, can improve the vasodilatory function initially injured and the functional capacity, of subjects with cardiovascular risk factors and disease.

Few researches studied the vascular function and training intensity. Bergholm et al. registered that 3 months of race of high intensity reduced the function dependent of

the endothelium. The degree of endothelial dysfunction followed by the training was significantly correlated with a decrease in the serum of uric acid and it was more serious in the subjects with the highest improvement in VO_2 maximum. The authors postulated that the induced decrease by the training in the levels of circulating antioxidants could affect the endothelial function adversely in the states of highly trained or trained over the limit (79). Goto et al. studied the effects of 12 weeks of exercise performed in low intensity (25% VO_2 maximum), moderate (50% VO_2 maximum) and high (75% VO_2 maximum) in young and healthy men and, where the vasodilatation of the forearm mediated by acetylcholine (ACh) only improved in the group of moderate intensity, and that happened in the absence of changes in the measures of increase of stress oxidizer in the blood. In contrast, the ACh answers didn't improve, and nor they deteriorated, in the group of high intensity, on whom the stress oxidizer was evident (83). Ostergard et al. studied 48 subjects, 29 relatives of first degree of diabetics and resistant to insulin and 19 control without any report of diabetes mellitus in the family and, they didn't find alteration in the vascular function after 10 weeks of intervention with exercise of endurance to an intensity of 70% VO_2 maximum (117). Inversely, Benetti et al. registered improvement in the vascular function dependent and independent of the endothelium, of patients with coronary arterial disease, after four weeks of intervention with physical exercise of high intensity (80 - 85% of the maximum heart rate) (84). Therefore, it is reinforced the hypothesis that subjects that don't present endothelial dysfunction, don't obtain modifications in the vascular function, and conversely, subject with prejudiced endothelial function, as the ones with cardiovascular risk factors and with disease, are subject to improvement in the vascular function through the training of exercise of high intensity, fact demonstrated in our study and of the one by Benetti et al.

These findings are in parallel to the data that refers to the effects of the intensity of the exercise on the prevention and treatment of the cardiovascular risk factors and disease. Tanasescu et al. demonstrated in their study with 2803 patient, with diabetes mellitus, that the physical exercise, the more intense, more it reduced the risk of DAC and of cardiovascular death (118). Yu et al. identified clearly that the vigorous physical activity, just as going up stairways, fast walks, cooper, swimming, tennis, shuttlecock, squash and to dig heavily, can prevent the premature death independently of

cardiovascular cause, in men of middle age that don't have evidence of pre-existent cardiovascular disease (119). Hambrecht et al. studied 62 patients with stable arterial coronary disease, and they showed that to devote your time of laser partially to intense physical exercises, more or less 1400 kcal, rewards them with an ascending alteration of their aerobic threshold during sub-maximum exercise, as well as, it represents an independent predictor of change in the coronary morphology, making those findings to correlate negatively to a progression of the disease of the coronary artery with the total of physical exercise and, they conclude saying that the regression of the lesion can happen in patients with weekly energy expenditure up to 2200 kcal, characterizing it as intense physical activity (120). Lee and Skerrett in their study of systematized revision, end that the vigorous or intense physical activity ≥ 6 METs, reduces mortality for all the causes (121). Hu et al. accompanied 121.700 registered nurses, with age between 30 and 55 years, residents in the United States, and they compared walk with vigorous physical activity and risk of acquiring diabetes mellitus type 2, and found that a higher level of physical activity in leisure time, so much in duration terms as in intensity, was associated with reduced risk of acquiring diabetes mellitus type 2 (122).

5.1 LIMITATIONS

This study was of short duration. Although that Hornig et al. highlight that the prejudiced endothelial function already presents improvement after four weeks of intervention with exercise. Important also, is the fact that the endothelial function is a precocious marker of cardiovascular disease. But, although this study didn't evaluate long term issues, it is justified in the literature that intense exercise reduces cardiovascular risk (118-120, 123). Other interesting aspect, sustained by Ostergard et al. is that the vascular function can improve at the beginning of the study and to begin a worsening after some weeks of intervention with exercise of high intensity (117). Fact not noticed in our study, although with a time of intervention of 6 weeks. But, in general, the evaluation for supersonic sound waves of the brachial artery has been surrendering important information about the vascular function in the health and in the disease. Although, more long term studies and with issues clinically important should be performed.

6 CONCLUSIONS

When compared to the aerobic training of low intensity and controls, the aerobic training of high intensity improved the functional capability and vasodilatory response endothelium-dependent in patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus Type 2. These findings suggest that the physical training of high intensity could be considered as a preventive alternative on those patients.

REFERENCES

1. World Health Organization. The World Health Report: Life in the 21st Century – A Vision for All. Geneva: WHO, 1998, 241p.
2. OPAS. La Salud en las Américas. vol 1. Washington: OPAS, 1998, 368p.
3. Diabetes Atlas. Estatística do diabetes no mundo: dados gerais da International Diabetes Federation – 17th IDF Congress. Disponível em <www.diabetes.org.br>. Acesso em: 15/12/2000.
4. Informes Técnicos Institucionais. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão e ao Diabetes Mellitus. Ministério Secretaria de Políticas Públicas. Rev. Saúde Pública 2001; 35(6):585-8, Oct.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Estatística do Diabetes no Brasil. Disponível em <www.diabetes.org.br>. Acesso em: 15/12/2000.
6. Silveira Netto. E. Atividade física para diabéticos. Rio de Janeiro: Sprint, 2000.
7. Panagiotakos DB, Pitsavost C, Chrysohoout C, Stefanadist C. The epidemiology of type 2 diabetes mellitus in Greek adults: The ATTICA Study. Diabet Med 2005; 22:1581-1588.
8. World Health Organization. Diabetes Mellitus Fact Sheet no. 138. Geneva: World Health Organization, 2002.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27(5):1047-1053.
10. Schernthaner GH, Schernthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: Potencial for therapeutic intervention. Scand J Clin Lab Invest 2005; 65(Suppl 240):30-40.
11. ATP III - Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. JAMA 2001; 285:2486-2497.

12. IDF. Promoting diabetes care, prevention and cure worldwide. Rationale for new IDF worldwide definition of metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2003.
13. Steinbaum SR. The metabolic syndrome: an emerging health epidemic in women. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2004; 46(4):321-336.
14. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings From the Third National Health and Nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287(3):356-359.
15. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds R, Whelton P, He J. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. For the InterASIA Collaborative Group. *Lancet* 2005; 365:1398-405.
16. Tooke JE, Goh KL. Endotheliopathy precedes type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 21, n. 12, p. 2047-2049, 1998.
17. Keaney JFJ, Vita JA. Vitamin C and endothelial dysfunction: What is new? *Circulation* 1999; 99(9):1273-1274.
18. Kingwell BA, Jennings GL, Dart AM. Exercise and endothelial function. *Circulation* 2000; 102(22):179, November.
19. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, Taylor R, Green D. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001a; 38(3):860-6.
20. Rigla M, Fontcuberta J, Mateo J, Caixàs A, Pou JM, Leiva A, Pérez A. Physical training decreases plasma thrombomodulin in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44:693-699.
21. Bunnag SC. Implications of microcirculation-research based information on prevention and treatment of diabetes mellitus type 2: A perspective. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2006; 34:43-50.
22. Carli MFD, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1387-93.

23. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:631-8.
24. Drexler, H. Endothelial dysfunction: Clinical implications. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1997; 39(4):287-324.
25. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978-85.
26. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(1):16-26.
27. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52:2867-2873.
28. Zenere BM, Arcaro G, Saggiani F. et al. Non invasive detection of functional alterations of arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995; 18:975-82.
29. Williams S, Cusco JA, Creager MA. et al. Impaired nitric oxide-vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:567-74.
30. Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, et al. Oral l-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97:1989-94.
31. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334:150-4.
32. Seligman BGS, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausel N. Increased plasma levels of Endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2000; 23(9):1395-1400.
33. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, Haffner S, Saad MF, Selby JV, Bergman R, Savage P. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27(3):781-787.

34. 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; 24:1468-74.
35. Playford D, Watts GF. Endothelial dysfunction, insulin resistance and diabetes: exploring the web of causality. *Aust N Z J Med* 1999; 29:523-534.
36. Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, Vanoerl R, Grobbee DE, Wolffenbuttel BHR. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent haemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1340-1345.
37. Kali A, Janosi A. Endothelial function in high risk cardiovascular patients. *Orvosi Hetilap* 2006; 147(3):99-106.
38. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100:988-998.
39. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-1275.
40. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89:32B-39B.
41. Tuck ML, Stern N. Diabetes and Hypertension. *J Cardiovascular Pharmacol* 1992; 19(Suppl. 6):S8-18.
42. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
43. Byrne CD, Wareham NJ, Brown DC, Clark PM, Cox LJ, Day NE, et al. Hypertriglyceridaemia in subjects with normal and abnormal glucose tolerance – relative contributions of insulin secretion, insulin resistance and suppression of plasma non-esterified fatty acids. *Diabetologia* 1994; 37: 889-96.
44. Gaenzer H, Neumayr G, Marchang P, Sturn W, Lechleitner M, Föger B, Kirchmair R, Patsch J. Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 89:431-434.

45. Ohara Y, Peterson TE, Sayegh HS, Subramanian RR, Wilcox JN, Harrison DG. Dietary correction of hypercholesterolemia in the rabbit normalizes endothelial superoxide anion production. *Circulation* 1995; 92:898-903.
46. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80:1808-11.
47. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332:488-93.
48. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kolno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improved endothelial-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95:76-82.
49. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94:6-9.
50. Ting HH, Timimi FK, Haley EA, Roddy M, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95:2617-22.
51. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997; 96:1513-9.
52. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94:3115-22.
53. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND Study. *Circulation* 1996; 94:258-65.
54. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95:1115-8.

55. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:2545-51.
56. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS, et al. Ehinyl estradiol acutely attenuated abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:52-60.
57. Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A, Panza JA, Maclawiw M, Cannon RO. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 96:2795-801.
58. Quyyumi AA. Does acute improvement in endothelial dysfunction in coronary artery disease improve myocardial ischemia? *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:904-11.
59. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 2003; 33(14):1013-1035.
60. Mitu F, Mitu M. Physical exercise and vascular endothelium. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2003; 107(3):487-93.
61. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004; 561(1):1-25.
62. Rush JWE, Denniss SG, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol* 2005; 30(4):442-474.
63. Apor P, Radi A. Vascular effects of physical activity. *Orvosi Hetilap* 2005; 146(2):483-9.
64. Wang J, Wolin MS, Hintze TH. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation of epicardial coronary artery in conscious dogs. *Circ Res* 1993; 73:829-38.
65. Sun D, Huang A, Koller A, Kaley G. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *J Appl Physiol* 1994; 76:2241-7.
66. Minami A, Ishimura N, Harada N, Sakamoto S, Niwa Y, Nakaya Y. Exercise training improves acetylcholine-induced endothelium-dependent

- hyperpolarization in type 2 diabetic rats, Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Atherosclerosis* 2002; 162:85-92.
67. Kingwell BA, Sherrad B, Jennings GL, Dart AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol* 1997; 272:H1070-H1077.
 68. Allen JD, Geaghan JP, Greenway F, Welsch MA. Time course of improved flow-mediated dilation after short-term exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(5):847-853.
 69. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of the endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999; 100:1194-1202.
 70. 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* 2000a; 342:454-460.
 71. Brendle D, Joseph LJO, Correti MC, Gardner A, Katzel LI. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001; 87:324-329.
 72. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP, Kingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2782-2787.
 73. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93(2):210-214.
 74. Miche E, Hermann G, Novak M, Wirtz U, Tietz M, Hürst M, Zoller B, Radzewitz A. Effect of an exercise training program on endothelial dysfunction in diabetic and non-diabetic patients with severe chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(Suppl 1):117-124.
 75. Veves A, Saouaf R, Donaghue V, Mullooly CA, Kistler JA, Giurini JM, Horton ES, Freliding RA. Aerobic exercise capacity remains normal despite impaired endothelial function in the micro and macrocirculation of physically active IDDM patients. *Diabetes* 1997; 46(11):1846-1852.

76. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the poly-metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:551-555.
77. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Goodman C, Taylor R, Green D. Exercise training, vascular function, and functional capacity in middle-aged subjects. *Med Sci Sports Exerc* 2001b; 33(12):2022-2028.
78. Jodoin I, Bussi eres LM, Tardif JC, Juneau M. Effect of a short term primary prevention program on endothelium-dependent vasodilatation in adults at risk for atherosclerosis. *Can J Cardiol* 1999; 15(1):83-88.
79. Bergholm R, Makimattila S, Valkonen M, Liu M, Lahdenper as S, Taskinen M, Sovij arvi A, Malmberg P, Yki-J arvinen H. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis* 1999; 145:341-349.
80. Wang J, Wolin MS, Hintze TH. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation of epicardial coronary artery in conscious dogs. *Circ Res* 1993; 73:829-38.
81. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide synthase production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res*. 1994; 74:349-53.
82. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yosmizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Exercise and endothelial function. *Circulation* 2000; 102(22):179, November.
83. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagama K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelial-dependent vasodilatation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003; 108:530-535.
84. Benetti M, Matos ABM, Herdy AH, Carvalho T, Carvalho JA, Ribeiro JP. Improvement in endothelial function with high-intensity exercise training in patients with coronary artery disease. *Eur Heart Journal* 2006; 27 (Abstract suppl):444.

85. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 01/88. Normas de Pesquisa em Saúde. In: Diário Oficial da União de 14/06:10713/10. 1988.
86. Gwitz PA, Stone HL. Coronary vascular response to adrenergic stimulation in exercise-conditioned dogs. *J Appl Physiol* 1984; 57:315-20.
87. Hayward R, Ruangthai R, Karnilaw P, Chicco A, Strange R, McCarty H, Westerlind KC. Attenuation of homocysteine-induced endothelial dysfunction by exercise training. *Phatophysiology* 2003; 9:207-214.
88. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, Hobert E, Drinkmann A, Bacher F, Grunze M, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86:1-11.
89. Araújo CGS. Manual de teste de esforço. 2 ed. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico, 1984.
90. Laborlab Glicose. Sistema para determinação de glicemia. Guarulhos: Laborlab Produtos para Laboratórios Ltda, 2002.
91. Labtest. Sistema para determinação de hemoglobina glicada. Lagoa Santa: Labtest Diagnóstica S.A., 1999.
92. Colestat Colesterol. Sistema para determinação de colesterol total. Rosário: Wiener Lab, 2000.
93. LDL-C Select FS. Reagenz für die quantitative in-vitro-bestimmung von LDL-Cholesterin in serum oder plasma an photometrischen systemen. Holzheim: Diasys Diagnostic Systems GmbH & Co, 2001.
94. Colesterol HDL. Sistema para determinação de HDL colesterol. Rosário: Wiener Lab, 2000.
95. Laborlab Triglicérides. Sistema para determinação de triglicérides. Guarulhos: Laborlab Produtos para Laboratórios Ltda, 2002.
96. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(2):257-65.

97. Clarkson P, Montgomery HE, Müller MJ, Donald AE, Powe AJ, Jubbs M, World M, Deanfield JE. Exercise training enhances endothelial function in young men. *Am Coll Cardiol* 1999; 33:1379-1385.
98. Köller A, Huang A, Sun D, Kalley G. Exercise training augments flow-dependent dilatation in rat skeletal muscle arterioles. *Circ Res* 1995; 76:544-50.
99. Prior BM, Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL. Exercise induced vascular remodeling. *Am J Sport Med* 2003; 31(1):26-33.
100. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction non-insulin dependent diabetes mellitus: a hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141(1):17-30.
101. Graier WF, Posch K, Fleischhacker E, Wascher TC, Kostner GM. Increased superoxide anion formation in endothelial cells during hyperglycemia: an adaptive response or initial step of vascular dysfunction? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45(2 Suppl 3):153-60.
102. Ivy JL. Role for exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sport Med* 1997; 24:321-36.
103. Mayer-Davis EJ, D'Agostino RJ, Karter AJ, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity – The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279:669-74.
104. Dunstan DW, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, Stanton KG. Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40:53-61.
105. Ishii T, Yamakita T, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care* 1998; 98:894-8.
106. Yasuda S, Miyazaki S, Kanda M, Goto Y, Suzuki M, Harano Y, Nonogi H. Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Eur Heart J* 2006; 27:1159-1165.

107. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol* 2000; 279:H1999-H2005.
108. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993; 341:1496-500.
109. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89:1530-8.
110. Shechter M, Sharir M, Labador MJP, Forrester J, Mierz CNB. Improvement in endothelium-dependent brachial artery flow-mediated vasodilatation with low-density lipoprotein cholesterol levels < 100 mg/dL. *Am J Cardiol* 2000; 86:1256-1259.
111. Sheu WHH, Chen YT, Lee WJ. Improvement in endothelial dysfunction with LDL cholesterol level < 80 mg/dL in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(8):1489-1501.
112. Kugiyama K, Kerns SA, Morriselt JD, et al. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low density lipoproteins. *Nature* 1990; 334:160-162.
113. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial-derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1994; 93:10-18.
114. Middlebrooke AR, Armstrong N, Welsman JR, Shore AC, Clark P, Macleod KM. Does aerobic fitness influence microvascular function in healthy adults at risk of developing type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22:483-489.
115. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hammann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98(24): 2709-15.
116. Niebauer J, Dulak J, Chan JR, Tsao PS, Cooke JP. Gene transfer of nitric synthase: effects on endothelial biology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4):1201-7.

117. Ostergard T, Nyholm B, Hansen TK, Rasmussen LM, Ingerslev J, Sorensen KE, Botker HE, Saltin B, Schmitz O. Endothelial function and biochemical vascular markers in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: the effect of exercise training. *Metabolism* 2006; 55:1508-1515.
118. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107:2435-2439.
119. Yu S, Yarnell JWG, Sweetnam PM, Murray L. What level of physical activity protects against premature cardiovascular death? The Caerphilly Study. *Heart* 2003; 89:502-506.
120. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kälberer B, Hauer K, Schlierf G, Kübler W, Schuller G. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:468-7.
121. Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: What is dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6):S459-S471.
122. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards J, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes mellitus in women: A Prospective Study. *JAMA* 1999; 282:1433-1439.
123. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther* 2004;102:87-96.

APPENDIX

APPENDIX A

FORM OF INFORMATION TO THE INDIVIDUAL AND TERM OF FREE CLEAR CONSENT

TITLE

Aerobic Training of High Intensity Improves the Vasodilatation Endothelium-Dependent in Patients with Metabolic Syndrome or Diabetes Mellitus Type 2

What are you being invited to do?

You are being invited to be integrant in a research, which involves, to test a program of physical exercise with the objective of improving the endothelial function of individuals with metabolic syndrome or diabetes mellitus type 2.

Before you decide if you want to participate, please, read these information carefully, as the study is described, and what would be expected from you in case you want to participate. Please consider if you want to participate in this study and feel comfortable to ask on any doubts that you can have.

Which is the proposal of this study?

To test a program of physical exercise, in individuals with metabolic syndrome or diabetes mellitus type 2.

What will it involve?

It will involve to do: an ultrasound of right arm, ingesting a medicine (sublingual nitrate) in Clínica Uniangio; a mat test (ergoespyrometer) in Unicardio, in Hospital Santa Catarina; blood test (glycemia, glycosilated hemoglobin, cholesterol and fractions, and triglycerides) in Laboratory Santa Catarina; weight, height and waist circumference measures in Unicardio, in Hospital Santa Catarina; a program of physical exercise of 6 weeks.

In what conditions you can participate?

You can participate if: you are a metabolic syndrome or diabetes mellitus type 2; you are between 40 and 70 years of age; if you are man or woman; that doesn't make physical exercises; you cannot make insulin use during the research; you cannot be severe hypertensive; not to use antioxidants; not to be smoker; not to have diabetic neuropathy and osteoporosis; with absence of known arteriopathy; that doesn't make use of betablockers or antagonistic of calcium; residents in the area of the valley of Itajaí, Blumenau.

And if you change your mind?

You will, at any moment, be able to give up the research, for any reason.

Is there any available compensation?

Financial not, however, you will have the possible positive effect of the physical exercise for you.

And what about confidence?

All your data will be kept secret, besides your name where a number will be used to name each participant individual.

Is there any cost?

There isn't have any cost.

Doubts or concerns?

If at any moment you have any concern on this study, or if you simply want additional information, please contact: Prof. Carlos Alberto of Silva, Av. 21 de January 1770, Downtown, Pomerode, SC, Telephone (47) 387-3397 or 8836-1818.

TERM OF CLEAR AND FREE CONSENT

- I confirm that the nature and proposal of the study were well explained to me and that I've read the Form of Information to the Individual.
- I confirm that any doubt that I asked was answered for my satisfaction.
- I confirm that understand the nature and proposal of the study and the involved procedures.
- I confirm that had enough time to consider my participation.
- I understand that my participation is confidential and that the registrations can be inspected by regulatory authorities of the Committees of Ethics.
- I understand that can leave the study at any moment without having to give a reason and that this won't affect any of my medical needs in the future in any way.
- I understand that the responsible for this study can interrupt the study or my participation at any moment, for any reason, without my consent.

When signing below, I freely agree in participating in this study:

Name: _____

Signature: _____

Date of Signature: _____

Responsible researcher for the research:

Name: Carlos Alberto of Silva Contact phones: (47) 3387-3397 / 8836-1818

Signature: _____

Date of Signature: _____