

Exercício físico no diabetes melito associado à hipertensão arterial sistêmica

Maria Cláudia Irigoyen, Kátia De Angelis,
Beatriz D'Agord Schaan, Patrícia Fiorino, Lisete C. Michelini

Resumo

A mortalidade dos pacientes diabéticos é maior do que a da população em geral e decorre especialmente das doenças cardiovasculares. É possível reduzir o risco de diabetes melito (DM) e de hipertensão arterial sistêmica (HAS) através de dieta e exercícios físicos, assim como reduzir os riscos de complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM e HAS através do controle glicêmico estrito e redução dos níveis pressóricos. São benefícios clínicos reconhecidos do treinamento físico nesses

indivíduos a melhora da capacidade aeróbia, diminuição dos lipídeos e glicose plasmáticos, além da redução da pressão arterial. O presente estudo revisa a fisiologia e fisiopatologia do exercício físico em indivíduos com DM e HAS, em nível de circulação e microcirculação, buscando correlação dos estudos desenvolvidos pelos autores com a literatura vigente, tanto em estudos experimentais como em humanos. São também revisadas as diretrizes atuais quanto às recomendações para treinamento físico neste grupo específico de pacientes.

Palavras-chave: Diabetes melito; Exercício físico; Hipertensão arterial sistêmica.

Recebido: 11/04/03 – Aceito: 02/05/03

Rev Bras Hipertens 10: 109-116, 2003

O exercício, juntamente com a dieta e o tratamento farmacológico, tem sido considerado como uma das três principais abordagens no tratamento do diabetes melito (DM). A atividade física regular é recomendada para pacientes com DM e hipertensão arterial sistêmica (HAS), em razão de seus vários efeitos benéficos sobre o risco cardiovascular, controle metabólico e prevenção das compli-

cações crônicas das doenças^{1,2}. Além disso, o baixo custo, a natureza não-farmacológica e os benefícios psicossociais de uma vida menos sedentária aumentam ainda mais o apelo da terapêutica através do exercício físico regular. Este artigo tem por objetivo revisar os efeitos do exercício agudo e crônico nas diferentes disfunções fisiológicas presentes em indivíduos hipertensos e diabéticos (tipos 1 e 2).

Fisiopatologia na coexistência de diabetes e hipertensão

O DM do tipo 2 vem tomando proporções epidêmicas em razão do aumento da expectativa de vida, do crescimento da prevalência de obesidade e dos hábitos de vida sedentária. A associação do DM do tipo 2

Correspondência:

Maria Cláudia Irigoyen
Unidade de Hipertensão do InCor – HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César
CEP 05403-000 – São Paulo, SP
Fax: (11) 3085-7887
E-mail: hipirigoyen@incor.usp.br

a outros fatores de risco cardiovascular, incluindo HAS, obesidade, resistência à insulina, microalbuminúria e anormalidades nos lipídeos e lipoproteínas plasmáticas, tem sido denominada síndrome metabólica ou síndrome X³. Estudos vêm demonstrando que a resistência à insulina é o fator-chave na patogênese do DM do tipo 2 e é um cofator no desenvolvimento da HAS, dislipidemia e aterosclerose. As causas da resistência à insulina incluem fatores como a obesidade, o sedentarismo e fatores genéticos⁴. Hiperinsulinemia, secundária à resistência à insulina, pode elevar a pressão arterial por diversos mecanismos, incluindo ativação do sistema nervoso simpático e retenção de sódio⁵. Além disso, Takahashi et al.⁶ sugerem que a resistência à insulina participe na patogênese da redução do reflexo vagal cardíaco e da função simpática no coração apresentadas por pacientes com hipertensão essencial e DM do tipo 2.

Esler et al.⁷ destacaram a importância da hiperatividade do sistema nervoso simpático no desenvolvimento dessas disfunções. De fato, apesar de haver várias hipóteses para se desvendar o que é causa e o que é consequência na síndrome metabólica (HAS, resistência à insulina, DM, obesidade), a hiperatividade simpática está presente em quase todas as disfunções componentes da síndrome.

O risco cardiovascular dobrado quando da coexistência de DM e HAS também pode estar relacionado a alterações de estrutura e função cardiovasculares que precedem a doença cardiovascular clínica, tais como aumento de massa e anormalidade de função diastólica do ventrículo esquerdo, disfunção endotelial e enrijecimento de artérias⁸.

Respostas fisiológicas ao exercício físico agudo

Durante o exercício o transporte de glicose na célula muscular aumenta, bem como a sensibilidade da célula à ação da insulina. Muitos fatores determinam a maior taxa de captação da glicose durante e após o exercício, mas, sem dúvida, o aumento do aporte sanguíneo é um importante fator regulador, permitindo a disponibilização deste substrato para a musculatura. O transporte de glicose no músculo esquelético ocorre primariamente por difusão facilitada, através de proteínas transportadoras (GLUTs) cujos principais mediadores de ativação são a insulina e o exercício. Existem evidências de que o principal mecanismo pelo qual o exercício aumenta o transporte de glicose para o músculo é através da translocação dos GLUTs de compartimentos intracelulares para a membrana^{9,10}. Este aumento na translocação de transportadores de glicose pode ser dependente ou não de insulina. É possível haver translocação de GLUT4 para a membrana muscular durante o exercício mesmo em ausência de insulina¹¹. Observa-se, portanto, que indivíduos diabéticos com ausência de insulina ou deficiência na ação deste hormônio conseguem utilizar glicose para contração muscular durante o exercício, podendo esta utilização contribuir para a redução da hiperglicemia.

A figura 1 apresenta uma ilustração dos possíveis mecanismos pelos quais a glicose é transportada para o interior da célula em presença de insulina ou durante o exercício (sem a necessidade de insulina). Os mecanismos moleculares desencadeados pela insulina no processo de translocação do GLUT4 são bem conhecidos. A ligação da insulina ao seu receptor na membrana plasmática determina autofosforilação dos resíduos de tiro-

sina do receptor, fosforilação dos substratos do receptor de insulina IRS-1 e IRS-2 e ativação do fosfatidilinositol 3-quinase. Isso causa a translocação do GLUT4 para a membrana celular, com conseqüente aumento do transporte de glicose para o interior celular. Em contrapartida, os mecanismos moleculares envolvidos na translocação dos transportadores de glicose em decorrência do exercício, independentemente da ação da insulina, não estão bem estabelecidos. Sabe-se que esse processo não é mediado de forma semelhante ao que ocorre com a insulina, portanto, não ocorre autofosforilação dos receptores, nem ativação da PI 3-quinase^{11,12}. Evidências parecem indicar que o cálcio liberado pelo retículo sarcoplasmático é um mediador deste processo de translocação, iniciando ou facilitando a ativação de moléculas sinalizadoras intracelulares ou cascatas de sinalização que levam aos efeitos imediatos e prolongados do exercício sobre o transporte de glicose no músculo. A proteína quinase C é um exemplo dessas moléculas de ativação dependente de cálcio¹³. Existem também evidências de componentes autócrinos e parácrinos para ativação do transporte de glicose, tais como o óxido nítrico, a calicreína e a adenosina^{14,15}.

As respostas hormonais mediadas pela insulina para aumentar o transporte de glicose para o músculo estão ausentes nos pacientes com DM do tipo 1 e naqueles com DM do tipo 2 tratados com insulina ou sulfonilurêias. Todavia, durante o exercício físico, a captação de glicose no indivíduo diabético, independentemente da insulina, aumenta de forma semelhante àquela descrita em indivíduos saudáveis^{16,17}.

É importante salientar que em indivíduos com DM do tipo 1, a presença de hiperglicemia e níveis circulantes de insulina baixos quando do descontrole metabólico crônico pode levar ao aumento da glicemia e da

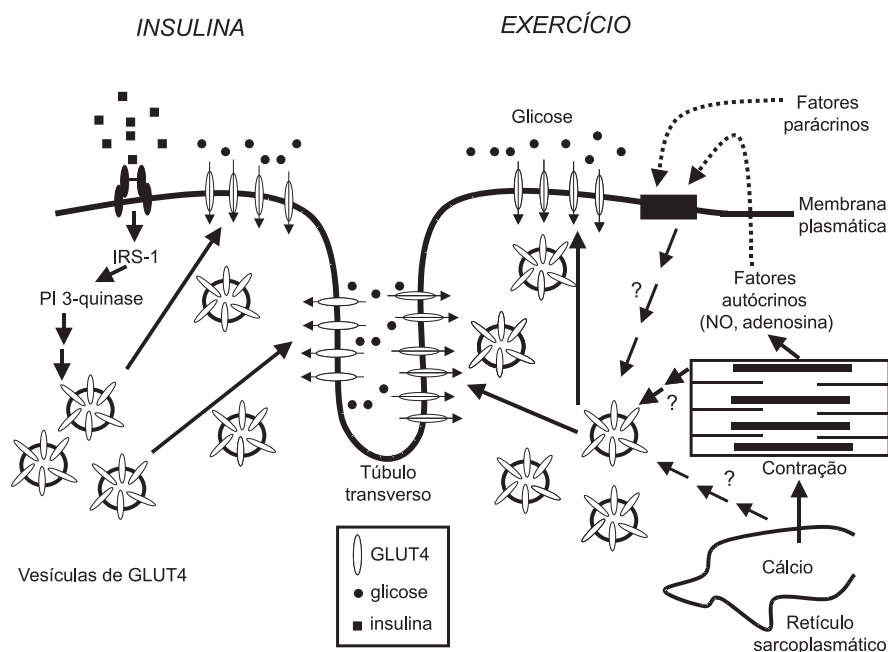


Figura 1 – Mecanismos de translocação dos transportadores de glicose (GLUT4) dependente e independente (exercício) de insulina na célula muscular esquelética. NO = óxido nítrico; PI = fosfatidilinositol. (Modificado de Goodyear LJ, Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Am Rev Med*; 1998;49:235-61.)

produção de corpos cetônicos durante o exercício, decorrente de aumento de hormônios contra-reguladores¹. Ramires et al. demonstraram que a glicemia de diabéticos do tipo 1 privados de insulina por 12 horas apresentava-se normal nos primeiros 30 minutos de exercício leve, com redução na exaustão (~ após 60 minutos)¹⁸. Todavia, a ingestão de glicose prévia à atividade física nesses pacientes elevava a glicemia basal e no início do exercício¹⁹. Por outro lado, a presença de hiperinsulinemia decorrente de administração exógena pode reduzir a mobilização de glicose e outros substratos em resposta ao exercício físico, levando à hipoglicemia, merecendo especial atenção no momento da prescrição da atividade^{1,20}.

Respostas fisiológicas ao exercício crônico

A figura 2 ilustra alguns mecanismos pelos quais o treinamento físico

regular e bem prescrito promove melhoras cardiovasculares e metabólicas crônicas em indivíduos diabéticos e hipertensos.

No diabetes melito

Revisões de estudos baseados em evidências demonstram que o efeito do exercício aeróbico ou de resistência sobre o controle glicêmico no DM do tipo 2 é geralmente positivo, apesar de que uma relação direta entre a intensidade e o efeito não pode ser esperada^{21,22}. Apesar desses resultados, nenhum ensaio clínico randomizado foi realizado examinando a eficácia do exercício sobre as alterações cardiovasculares do DM associado à HAS.

Recentemente obteve-se comprovação de que mudanças no estilo de vida (exercício físico regular e redução de peso) podem diminuir a incidência de DM do tipo 2 em indivíduos com intolerância à glicose^{23,24}. Esses resultados estão de acordo com a observação prévia de que a partici-

pação de indivíduos normais e diabéticos em atividades físicas vigorosas ou não se associa à melhor sensibilidade à insulina²⁵.

Baseado em sugestões de estudos transversais que demonstravam associação entre a sensibilidade à insulina e prevalência de HAS, estudo recente avaliou prospectivamente esta relação, demonstrando modesta proteção quanto à incidência de HAS em cinco anos nos indivíduos que apresentavam, ao entrar no estudo, melhor sensibilidade à insulina²⁶. Estes dados sugerem, da mesma forma que os obtidos em relação à prevenção do DM, que a redução de peso e o aumento de atividade física, que sabidamente melhoram a sensibilidade à insulina, devam ser utilizados como medidas preventivas da HAS em nível populacional.

Não existem atualmente evidências suficientes de que o treinamento físico é benéfico no controle glicêmico de pacientes com DM do tipo 1. Em 1984, Zinman et al.²⁷ demonstraram que o treinamento físico não modificava a glicemia, a hemoglobina glicosilada ou a reposição de insulina nesses indivíduos. Entretanto, Mosher et al.²⁸ evidenciaram redução dos níveis de hemoglobina glicosilada em adolescentes diabéticos do tipo 1 submetidos a treinamento físico. Outros autores observaram que pacientes com DM do tipo 1 apresentavam queda da PA e da frequência cardíaca após três meses de condicionamento, além de diminuição nas necessidades de insulina²⁹.

O modelo experimental de DM por estreptozotocina (STZ) tem sido utilizado por muitos investigadores no estudo das alterações metabólicas e cardiovasculares da doença. Ratos diabéticos por STZ apresentam muitas alterações semelhantes às observadas em humanos, tais como hiperglicemia, hipoinsulinemia, glicosúria, poliúria, perda de peso, neuropatia, ne-

fropatia e cardiopatia^{30,31}. Em nosso grupo, temos utilizado esse modelo na busca da melhor compreensão das disfunções do controle autonômico do sistema cardiovascular. Estudos

de nosso laboratório mostraram redução da PA e da frequência cardíaca desde 5 até 80 dias após a indução do DM³⁰⁻³⁴. Os mecanismos envolvidos nessas disfunções ainda não estão

perfeitamente esclarecidos, mas existem evidências consistentes do envolvimento de alterações na frequência cardíaca intrínseca, no tônus vagal e no controle reflexo cardiovas-

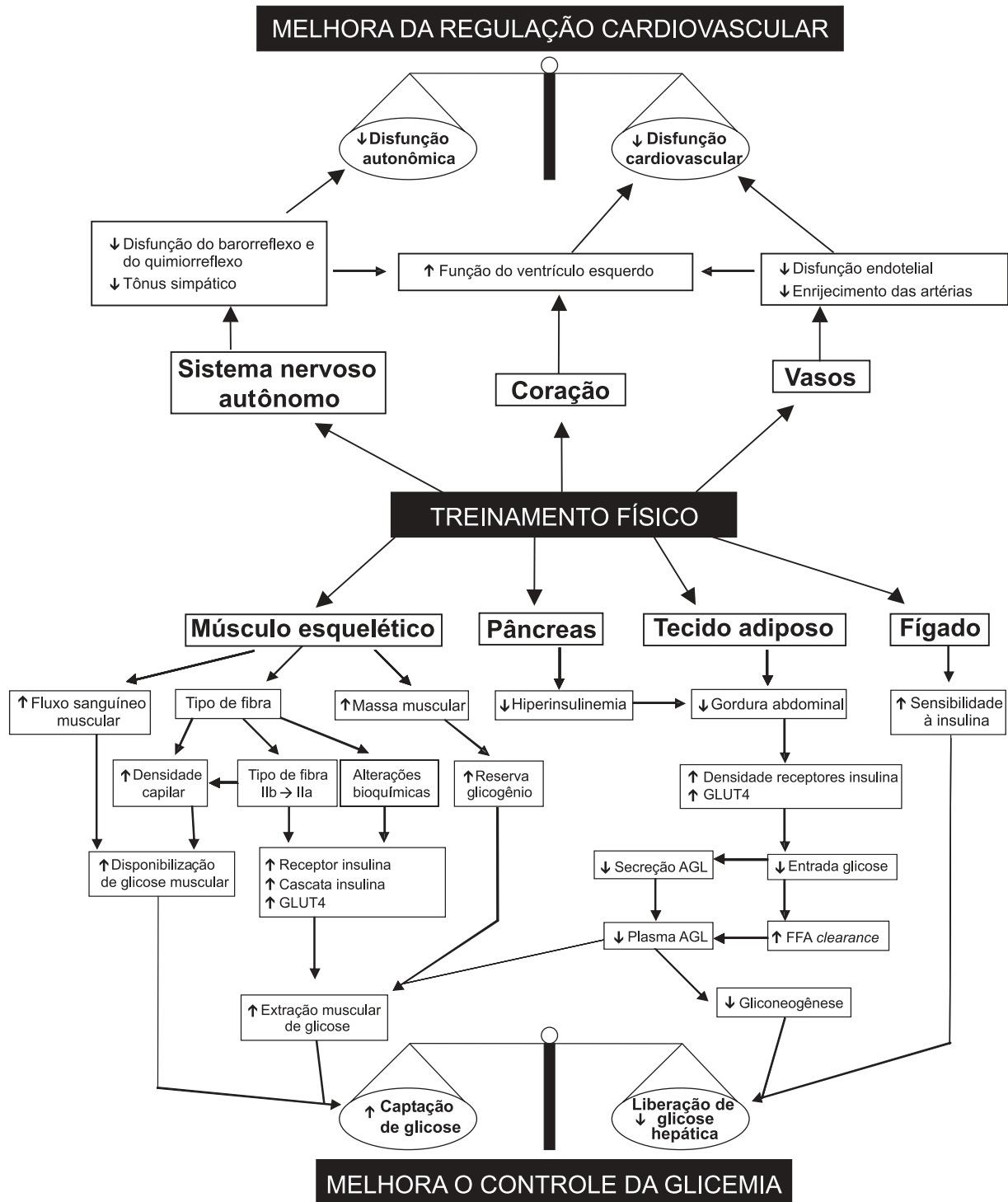


Figura 2 – Mecanismos pelos quais o treinamento físico pode melhorar a regulação cardiovascular e o controle glicêmico em pacientes diabéticos e hipertensos.

AGL = ácidos graxos livres.

cular (barorreflexo e quimiorreflexo) neste prejuízo cardiovascular³⁵. Além disso, trabalhos recentes de nosso laboratório vêm demonstrando os efeitos benéficos do treinamento físico nas disfunções desse modelo experimental³⁴⁻³⁶. Verificou-se que o treinamento físico normaliza a hipotensão e a bradicardia observada em ratos sedentários com DM por STZ. A normalização dos níveis pressóricos nestes animais parece estar relacionada a um aumento do débito cardíaco, produto do aumento da frequência cardíaca basal e da melhora da contratilidade miocárdica^{34,35,37}. A reversão da bradicardia do DM em animais treinados foi positivamente correlacionada com o aumento da frequência cardíaca intrínseca³⁴. A sensibilidade dos pressorreceptores, que representa o mais importante mecanismo de regulação da PA a curto prazo, encontra-se atenuada em ratos diabéticos sedentários, mas é normalizada pelo treinamento físico^{34,36}.

Na hipertensão

De forma semelhante ao exercício agudo, o treinamento físico promove redução dos níveis pressóricos no período pós-exercício, mas com a vantagem de que hipertensos treinados, humanos ou ratos espontaneamente hipertensos (SHR) apresentam menor PA durante a realização da atividade física e o mais importante, redução nos níveis da PA no período de repouso. Todavia, esses estudos demonstraram que o treinamento físico deve ser realizado em intensidade de baixa à moderada (50% VO_2 máx.), já que tais benefícios não foram observados em ratos SHR treinados em alta intensidade (85% VO_2 máx.)³⁸. Os mecanismos envolvidos na queda da PA em indivíduos hipertensos parecem estar relacionados com fatores hemodinâmicos, neurais e humorais. Humanos

hipertensos e ratos SHR treinados apresentam redução da PA de repouso associada à diminuição da atividade simpática periférica e/ou do débito cardíaco^{38,39}. Nesse aspecto, a normalização do tônus simpático cardíaco exacerbado estaria associada à bradicardia de repouso e, conseqüentemente, à redução do débito cardíaco, observada em ratos SHR treinados^{38,40}. Além disso, o treinamento físico melhora o prejuízo na sensibilidade dos pressorreceptores, observado em humanos e animais hipertensos^{41,42}, benefício este atribuído à melhora na aferência deste reflexo em ratos SHR treinados. Todavia, alterações nos componentes eferente e central não podem ser excluídas⁴¹.

O treinamento físico de baixa intensidade causa redução significativa da resistência vascular periférica, determinada por redução da vasoconstrição, melhora da função endotelial e/ou alterações estruturais da microcirculação. Neste particular, trabalhos de nosso laboratório com ratos SHR submetidos a treinamento aeróbio de baixa intensidade (50% a 60% VO_2 máx.) mostraram redução consistente dos níveis pressóricos, associada a: 1) redução da resistência vascular do trem posterior (território predominantemente muscular esquelético) na situação de repouso⁴³; 2) normalização da razão parede/luz das arteríolas musculares esqueléticas, sugestiva de remodelamento vascular⁴³⁻⁴⁶; 3) aumento marcante da densidade venular (~ 2 vezes para veias de menor calibre)⁴⁴⁻⁴⁶, indicativo de neoformação vascular. Estes ajustes foram específicos dos SHR submetidos ao treinamento aeróbio, enquanto o aumento da densidade capilar e da razão capilares/fibra muscular esquelética foi observado tanto nos hipertensos quanto em seus controles normotensos^{43,46}, indicando ser a capilarização uma resposta adaptativa preferencial ao aumento da perfusão tecidual (e à maior captação

de oxigênio pela musculatura exercitada) determinada pelo treinamento físico.

A importância dessas observações reside no fato de que a musculatura esquelética responde ao exercício repetitivo com alterações opostas às aquelas determinantes de hipertensão, ou seja: 1) normalização de elevada razão parede/luz de arteríolas, com conseqüente redução da resistência vascular local, e 2) aumentos da densidade venular e capilar, o que, ampliando o número de canais paralelos da microcirculação, resulta em aumento da capacitância vascular com redução da razão volume sanguíneo/capacidade vascular. Embora a redução da razão parede/luz seja facilmente entendida como mecanismo anti-hipertensivo, o aumento da condutância paralela não se correlaciona diretamente com a redução da pressão arterial. No entanto, deve-se ter em conta que o treinamento físico bloqueando a rarefação capilar e determinando aumento marcante da vascularização em vários segmentos vasculares reduz a razão volume sanguíneo/capacidade vascular e a pressão de enchimento médio circulatório⁴⁷, contribuindo de forma significativa para a redução da pressão no hipertenso. Se o treinamento determina ou não respostas adaptativas similares no hipertenso diabético é ainda assunto aberto à investigação.

Alguns estudos em humanos têm ainda demonstrado que a redução da PA encontra-se associada a alterações de fatores humorais como o peptídeo natriurético atrial⁴⁸. Também a redução da noradrenalina plasmática em hipertensos treinados sugere diminuição da atividade nervosa simpática nestes indivíduos⁴⁹, porém tais achados precisam ser melhor investigados e correlacionados com as alterações neurais pós-treinamento em presença de HAS.

Na hipertensão associada à resistência à insulina e ao diabetes

Indivíduos hipertensos e resistentes à insulina têm menor capacidade funcional em resposta ao exercício, a qual tem sido associada com os fatores de risco para doenças cardiovasculares usualmente presentes⁵⁰. A melhora desses fatores de risco tem sido relacionada à redução da insulínemia, e é provável que muitos dos efeitos cardiovasculares benéficos do exercício nestes indivíduos se devam à melhor sensibilidade à insulina que ele causa⁹. Portanto, os efeitos do treinamento físico em reduzir a PA têm sido observados de forma mais consistente em indivíduos hiperinsulinêmicos.

Em um estudo de nosso laboratório demonstramos que ratos hipertensos pelo bloqueio do óxido nítrico não apresentavam redução significativa dos níveis da PA de repouso após 10 semanas de treinamento físico. To-

davia, estes animais tinham normalização da resistência periférica à insulina⁵¹ e queda da PA no período pós-exercício (1 hora)⁵², alterações estas que, segundo outros autores, podem perdurar por mais de 20 horas após a atividade física⁵³.

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é uma alteração comum e precoce no DM sendo também observada na HAS, de origem metabólica ou isquêmica⁵⁴. Este achado sugere complacência reduzida ou relaxamento prolongado e relaciona-se à pior *performance* durante o exercício físico, mesmo sem acompanhar-se de disfunção sistólica⁵⁵. O treinamento físico pode reduzir a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, mas seu efeito a longo prazo nestes pacientes não está estabelecido⁵⁶. De fato, estudos realizados em nosso laboratório em corações isolados de ratos com DM por STZ demonstraram prejuízo nas derivadas de contração e relaxamento do ventrículo esquerdo, sem alteração na pressão sistólica ventricular em relação a

corações de animais normais. O treinamento físico reverteu essas disfunções cardíacas, normalizando a função ventricular de corações de ratos diabéticos treinados³⁴.

Considerações finais

Apesar de vários estudos em humanos e modelos animais demonstrarem os benefícios da atividade física aeróbia na HAS e no DM do tipo 2, quer seja pela redução dos níveis tensionais, quer seja pela indiscutível redução dos fatores de risco associados (obesidade, resistência à insulina), ainda resta compreender as razões pelas quais se observa uma variabilidade de resultados quando da sua aplicação na população. Apesar da confirmação de redução de níveis pressóricos, massa ventricular esquerda, glicose e lipídeos plasmáticos, não está comprovado que essas mudanças de estilo de vida em pacientes diabéticos reduzam sua mortalidade.

Abstract

Exercise in diabetes mellitus associated to systemic arterial hypertension

Mortality of diabetic patients is greater than general population, and due to cardiovascular diseases. It is possible to reduce the risk of the development of diabetes mellitus (DM) and arterial hypertension (AH) by body weight loss and physical training. Similarly, it is possible to reduce micro and macrovascular complications, in patients with DM and AH, by strict glycaemic and blood

pressure controls. It is well known that physical training has clinical benefits in these individuals, through amelioration of aerobic capacity, plasma glucose and lipid lowering and arterial pressure reduction. The main objective of this study was to review the physiology and physiopathology of physical exercise in subjects with DM and AH, focusing in circulation and microcirculation, disclosing its relationship with the current literature, including experimental and clinical studies. The current guidelines about physical activity/exercise in this specific group of subjects are also reviewed.

Keywords: Diabetes mellitus; Exercise; Systemic arterial hypertension.

Rev Bras Hipertens 10: 109-116, 2003

Referências

- American Diabetes Association: Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 2003;26(1):S64-8.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. *Circulation* 2000; 101:975-80.
- Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19(suppl.I):1161-6.
- Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T et al. Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):232-7.
- Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic Nervous System and Insulin Resistance: From Obesity to Diabetes. *Am J Physiol* 2001;14:3045-95.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6.
- Hirshman MF, Wallberg-Henriksson H, Wardzala LJ, Horton ED, Horton ES. Acute exercise increases the number of plasma membrane glucose transporters in rat skeletal muscle. *FEBS Lett.* 1988; 238:235-9.
- Roy D, Marette A. Exercises induces the translocation of GLUT4 to transverse tubules from an intracellular pool in rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;223:147-52.
- Goodyear LJ, Giorgino F, Balon TW, Condorelli G, Smith RJ. Effects of contractile activity on tyrosine phosphoproteins and phosphatidylinositol 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995;268:E987-95.
- Wojtaszewski JFP, Hansen BF, Urso B, Richter EA. Wortmannin inhibits both insulin and contraction stimulated glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1996; 81:1501-9.
- Holloszy JO, Constable SH, Young DA. Activation of glucose transport in muscle by exercise. *Diabetes Metab Rev* 1986; 1:409-24.
- Balon TW, Jasman AP, Balon EC, Nadler JL. Skeletal muscle glucose transport is mediated by nitric oxide via acGMP related mechanism. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:558.
- Schwartz NS, McKenzie JE. Adenosine and active hyperemia in soleus and gracilis muscle of cats. *Am J Physiol* 1990;259:H1295-304.
- Richter EA, Poug T, Galbo H. Increased muscle glucose uptake after exercise: no need for insulin during exercise. *Diabetes* 1985;34:1041-8.
- Wallberg-Henriksson H, Holloszy JO. Contractile activity increases glucose uptake by muscle in severely diabetic rats. *J Appl Physiol* 1984;57:1045-9.
- Ramires PR, Forjaz CLM, Silva MER et al. Exercise tolerance is lower in type I diabetics compared with normal young men. *Metabolism* 1993;42:191-5.
- Ramires PR, Forjaz CLM, Strunz et al. Oral glucose ingestion increases endurance capacity in normal and diabetic (type I) humans. *J Appl Physiol* 1997;87: 608-14.
- Forjaz CLM, Tinucci T, Alonso DO, Negrão CE. Exercício físico e diabetes.

- Rev Soc Cardiol de São Paulo* 1998;8 (5):981-9.
21. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl 6):S495-501.
 22. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286:1218-27.
 23. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. (Finnish Diabetes Prevention Study Group). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18): 1343-50.
 24. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
 25. Mayer-Davis EJ, D'Agostino RJ, Karter AJ et al. IRAS Investigators. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998;279(9):669-74.
 26. Goff DC, Zaccaro DJ, Haffner SM, Saad MF. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension. *Diabetes Care* 2003;26:805-9.
 27. Zinman B, Zunica-Guajardo S, Kelly D. Comparison of the acute and long term effects of exercise on glucose control in type I diabetes. *Diabetes Care* 1985; 7:515-9.
 28. Mosher PE, Nash MS, Perry AC et al. Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehab* 1998;79: 652-7.
 29. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Block KE, Spinaz GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(10):1603-11.
 30. Schaan BD, Maeda CY, Timm H et al. Time course of changes in heart rate and blood pressure variability in streptozotocin-induced diabetic rats treated with insulin. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:1081-6.
 31. Dall'Ago P, Fernandes TG, Machado UF, Bello AA, Irigoyen MC. Baroreflex and chemoreflex dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 1997;30(1):119-24.
 32. Maeda CY, Fernandes TG, Timm HB, Irigoyen MC. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. *Hypertension* 1995;26(6)[part 2]:1000-4.
 33. Maeda CY, Fernandes TG, Lulhier F, Irigoyen MC. Streptozotocin diabetes modifies arterial pressure and baroreflex sensitivity in rats. *Braz J Med Biol Res* 1995;28:497-501.
 34. De Angelis KLD, Oliveira AR, Dall'Ago P et al. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33:635-41.
 35. De Angelis K, Schaan BD, Maeda CY, Dall'Ago P, Wichi RB, Irigoyen MC. Cardiovascular control in experimental diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(9):1091-100.
 36. De Angelis, Hathmann AD, Krieger EM, Irigoyen MC. Improvement of circulation control in trained diabetic rats. *Hypertension* 2002;40(3):407.
 37. De Bliieux PM, Barbee RW, McDonough KH, Shepherd RE. Exercise training improves cardiac performance in diabetic rats. *Proceedings Society of Experimental and Biological Medicine* 1993;203(2): 209-13.
 38. Veras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases Cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1997;273:H2627-31.
 39. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH et al. Effect of exercise training in 60-to-69-years-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64:348-53.
 40. Gava NS, Véras-Silva AS, Negrão, CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac b-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 26:1129-33.
 41. Brum PC, da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension* 2000;36:1018-22.
 42. O'Sullivan SE, Bell C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *J Auton Nerv System* 2000;81:16-24.
 43. Amaral SL, Zorn TMT, Michelini LC. Exercise normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; 18:1563-72.
 44. Amaral SL, Silveira NP, Zorn TMT, Michelini LC. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2001;19 (5):931-40.
 45. Amaral SL, Papanek PE, Greene AS. Angiotensin II and VEGF are involved in angiogenesis induced by short-term exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H1163-9.
 46. França TR, Fortes ZB, Michelini, LC. Altered sensitivity to norepinephrine after training in SHR skeletal muscle arterioles. *Hypertension* 2001;37: 1009.
 47. Guyton AC, Hall JE, Coleman TG, Manning Jr RD, Norman Jr RA. The dominant role of the kidneys in long-term arterial pressure regulation in normal and hypertensive states. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnostic and Management*. New York: Raven Press, 1995; p. 1311-26.
 48. Kinoshita A, Koga M, Matsusaki M et al. Changes of dopamine and atrial natriuretic factor by mild exercise for hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1991;13:1275-90.
 49. Komiyama Y, Kimura Y, Nishimura N et al. Vasodepressor effects of exercise are accompanied by reduced circulating ouabainlike immunoreactivity and normalization of nitric oxide synthesis. *Clin Exp Hypertens* 1997;19(3):363-72
 50. Estácio RO, Wolfel EE, Regensteiner JG et al. Effect of risk factors on exercise capacity in NIDDM. *Diabetes* 1996;45(1):79-85.
 51. De Angelis KLD, Gadonski G, Fang J et al. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34:768-72
 52. De Angelis K, Ogawa T, Gimenes R, Farah VMA, Krieger EM, Irigoyen MC.

- Systemic and regional effects of exercise training in L-NAME-induced hypertensive rats. *Hypertension* 2001;37:61.
53. King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol* 1995;78:17-22.
54. Uusitupa MI, Mustonen NJ, Airaksinen KE. Diabetic heart muscle disease. *Ann Med* 1990;22:377-86.
55. Irace L, Iarussi D, Guadagno I et al. Left ventricular function and exercise tolerance in patients with type II diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1998;21:567-71.
56. Stewart K. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension. *JAMA* 2002;288(13):1622-31.