



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

**CAPACIDADE FUNCIONAL E RISCO
CARDIOVASCULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS
TIPO 2**

Maicon David Lima Maia

Rio de Janeiro
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



UFRJ

**CAPACIDADE FUNCIONAL E RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 2**

Maicon David Lima Maia

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina (Clínica Médica), da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências (Clínica Médica).

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Cláudia Regina Lopes Cardoso
Prof^a. Dr^a. Fátima Palha de Oliveira
Prof. Dr. Gil Fernando da Costa Mendes de Salles

**Rio de Janeiro
Maio de 2010**

Maia, Maicon David Lima

Capacidade Funcional e Risco Cardiovascular em Pacientes Diabéticos Tipo 2 / Maicon David Lima Maia. -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2010.

119 f.: il.; 31 cm.

Orientadores: Cláudia Regina Lopes Cardoso, Fátima Palha de Oliveira e Gil Fernando da Costa Mendes de Salles.

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina/ Clínica Médica, 2010.

Referências bibliográficas: f. 61-76

1. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - Utilização. 2. Rigidez arterial 3. Proteína C-Reativa 4. Diabetes Mellitus Tipo 2. 5. Clínica Médica - Tese. I. Cardoso, Cláudia Regina Lopes II. Oliveira, Fátima Palha de III. Salles, Gil Fernando da Costa Mendes de IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Clínica Médica. V. Título.

CAPACIDADE FUNCIONAL E RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Maicon David Lima Maia

Orientadores:

Prof^a. Dr^a. Cláudia Regina Lopes Cardoso

Prof^a. Dr^a. Fátima Palha de Oliveira

Prof. Dr. Gil Fernando da Costa Mendes de Salles

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina (Clínica Médica), da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências (Clínica Médica).

Aprovada por:

Presidente, Prof^a Dr^a Elizabeth Silaid Muxfeldt

Prof^a Dr^a Flávia Lúcia Conceição

Prof. Dr. Luís Aureliano Imbiriba Silva

Agradecimentos

- A Deus primeiramente, por me proporcionar cada instante de minha vida.
- Aos meus queridos pais, Hilton e Malvina, por tudo que fizeram e fazem por mim. Por todo carinho e dedicação ao longo desses anos.
- Aos meus irmãos Eloisa e Marco, grandes incentivadores, que sempre estiveram ao meu lado, auxiliando-me e orientando-me.
- Aos meus sobrinhos Karoline, Gabriel e Amanda por alegrar ainda mais cada um dos meus dias.
- Aos meus “irmãos emprestados” Maria Elisa, Guilherme e Ghislain, que deram bastante força e se fizeram presentes ao longo desta etapa.
- A Prof^a. Dr^a. Fátima Palha pela oportunidade que ainda na graduação me foi dada. Por todo empenho e dedicação despendidos na minha formação.
- A amiga e incentivadora Prof^a Dr^a Míriam Mainenti que desde a graduação tem contribuído para minha formação acadêmica.
- A Prof^a Dr^a Cláudia Cardoso e ao Prof. Dr. Gil Salles pela confiança e oportunidade que me foi dada. Por todo empenho e suporte para que esta etapa de minha formação acadêmica fosse possível.
- A todos os professores, médicos, acadêmicos e demais colaboradores envolvidos neste projeto.
- Agradeço a todos que me ajudaram de maneira direta ou indireta para que eu chegasse ao término de mais essa etapa da minha vida.

Sumário

| | |
|--|----|
| Lista de abreviaturas e siglas | |
| Lista de figuras, gráficos e tabelas | |
| Resumo | |
| Abstract | |
| 1 – Introdução | 13 |
| 2 – Justificativa | 15 |
| 3 – Objetivos | 15 |
| 3.1 – Geral | 15 |
| 3.2 – Específicos | 15 |
| 4 Revisão de literatura | 17 |
| 4.1 Diabetes mellitus – Tipos e diagnóstico | 17 |
| 4.1.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) | 17 |
| 4.1.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) | 17 |
| 4.1.3 Diabetes mellitus gestacional (DMG) | 17 |
| 4.1.4 Outros tipos específicos | 18 |
| 4.1.5 Pré-diabetes | 18 |
| 4.2 Insulina - Aspectos gerais | 19 |
| 4.3 Hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência insulínica | 21 |
| 4.4 Diabetes mellitus tipo 2 - Aspectos gerais e desenvolvimento da doença | 22 |
| 4.5 Diabetes mellitus tipo 2 e morbi-mortalidade | 26 |
| 4.6 Nível de condicionamento, risco de morte e diabetes tipo 2 | 28 |
| 4.7 Medidas da capacidade cardiorrespiratória | 29 |
| 5 Materiais e métodos | 31 |
| 5.1 Caracterização do estudo | 31 |
| 5.2 Amostra | 31 |
| 5.3 Critérios de inclusão | 31 |
| 5.4 Critérios de exclusão | 32 |
| 5.5 Variáveis clínico-demográficas | 32 |
| 5.6 Variáveis laboratoriais | 32 |
| 5.7 Variáveis eletrocardiográficas | 33 |
| 5.8 Variáveis ecocardiográficas | 33 |

| | |
|---|----|
| 5.9 Pressão arterial de consultório | 33 |
| 5.10 Pressão arterial ambulatorial (MAPA 24 horas) | 34 |
| 5.11 Medida da velocidade de onda de pulso (VOP) aórtica | 34 |
| 5.12 Critérios de diagnóstico de complicações micro e macrovasculares | 36 |
| 5.13 Capacidade funcional | 36 |
| 5.14 Ergoespirometria | 37 |
| 5.15 Categorização dos grupos | 38 |
| 5.16 Análise estatística dos dados | 39 |
| 6 Resultados | 40 |
| 7 Discussão | 54 |
| 8 Limitações do estudo | 59 |
| 9 Conclusão | 60 |
| 10 Referências | 61 |
| 11 Anexos | 77 |

Lista de abreviaturas e siglas

| | |
|---------------------|---|
| DM | Diabetes mellitus |
| DM1 | Diabetes mellitus tipo 1 |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| DMG | Diabetes mellitus gestacional |
| e-NO | Óxido nítrico endotelial |
| FC | Frequência cardíaca |
| FECO ₂ | Fração expirada de dióxido de carbono |
| FEO ₂ | Fração expirada de oxigênio |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade |
| IMC | Índice de massa corporal |
| IRS | Insulin receptor substrate |
| LA | Limiar anaeróbico |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| MAPA | Monitorização ambulatorial da pressão arterial |
| MET | Equivalente metabólico |
| MVE | Massa ventricular esquerda |
| PA | Pressão arterial |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PP | Pressão de pulso |
| PPAR γ | Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama |
| VE | Vazão ventilatória |
| VE/VO ₂ | Equivalente ventilatório |
| VCO ₂ | Produção de dióxido de carbono |
| VOP | Velocidade da onda de pulso |
| VO ₂ | Consumo de oxigênio |
| VO ₂ /FC | Duplo produto |
| VO ₂ max | Consumo máximo de oxigênio |

Lista de tabelas, figuras e gráficos

| | |
|-----------|--|
| Quadro 1 | Critérios para o diagnóstico do diabetes mellitus |
| Tabela 1 | Análise de concordância questionários e testes ergoespirométricos |
| Tabela 2 | Caracterização dos pacientes de acordo com a capacidade funcional. |
| Tabela 3 | Características clínicas dos pacientes do estudo de acordo com a capacidade funcional |
| Tabela 4 | Características laboratoriais dos pacientes do estudo de acordo com a capacidade funcional |
| Tabela 5 | Valores das pressões arteriais de consultório e de monitorização ambulatorial da pressão arterial nos pacientes de acordo com a capacidade funcional |
| Tabela 6 | Variáveis de rigidez aórtica e ecocardiográficas, nos pacientes de acordo com a capacidade funcional |
| Tabela 7 | Resultados da regressão logística das associações independentes entre moderada/alta capacidade funcional (versus o grupo de baixa capacidade funcional) e os parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial, marcadores inflamatórios e rigidez aórtica. |
| Tabela 8 | Resultados da regressão logística para associações independentes entre alta capacidade funcional (versus o grupo de baixa capacidade funcional) e os parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial, marcadores inflamatórios e rigidez aórtica. |
| Figura 1 | Processo de retroalimentação da insulina em resposta a metabolização de nutrientes |
| Figura 2 | Registro simultâneo das ondas de pulso carotídea (vermelho), femoral (verde) e radial (azul). |
| Figura 3 | Esquema da verificação da capacidade funcional |
| Gráfico 1 | Distribuição dos níveis de proteína C reativa de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional |
| Gráfico 2 | Distribuição dos valores de média de hemoglobina glicada no 1º |

ano de acompanhamento, de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional.

Gráfico 3 Pressão arterial sistólica noturna (MAPA) de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional

Gráfico 4 Pressão arterial sistólica das 24h (MAPA) de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional

Gráfico 5 Distribuição dos valores de velocidade de onda de pulso aórtica (VOP) de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional

Resumo

MAIA, Maicon David Lima. Capacidade funcional e risco cardiovascular em pacientes diabéticos tipo 2. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.

O objetivo deste estudo é investigar a relação entre o nível de capacidade funcional e os marcadores de risco cardiovascular menos tradicionais (parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial - MAPA, rigidez aórtica e proteína C reativa) em pacientes diabéticos tipo 2.

Foram avaliados os dados clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos, velocidade aórtica da onda de pulso (VOP) e, parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 575 pacientes. O nível da capacidade funcional foi estimado através de um questionário padrão com perguntas sobre as atividades diárias e categorizado em 3 grupos: baixa (< 4 METS), moderada (4-7 METS) e alta (> 7 METS) capacidade funcional. Em uma sub-amostra de 265 pacientes, a capacidade funcional foi confirmada por meio da realização de uma prova de esforço sendo que destes, 215 realizaram o teste ergométrico convencional e 50 o teste ergoespirométrico. A análise estatística envolveu testes bivariados entre os 3 grupos e regressão logística multivariada tendo o grupo de baixa capacidade funcional como referência. O coeficiente *kappa* ponderado foi utilizado para verificar a concordância entre a estimativa da capacidade funcional feita pelo questionário e o que foi medido através da ergoespirometria.

A concordância entre o nível de capacidade funcional medido e o estimado foi substancial (*kappa*: 0,63). Pacientes com alta capacidade funcional eram mais jovens, em geral homens e com IMC e valores de perímetro de cintura menores. Apresentavam menor prevalência de complicações degenerativas e hipertensão arterial, níveis pressóricos de consultório e de ambulatório mais baixos, particularmente durante o período noturno, e maior prevalência de padrão *dipper* normal. Eles também tinham menores níveis de hemoglobina glicada e de proteína C reativa, e menor prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e do aumento da rigidez arterial. Na regressão logística múltipla, após ajustes para as potenciais variáveis de confundimento, a alta capacidade funcional foi independentemente associada com maior probabilidade de ter baixa proteína C reativa (RC: 2,3; IC 95%:

1.3-4.0), níveis pressóricos noturnos controlados (RC: 2,8; 95%IC: 1,7-4,9), padrão *dipper* normal (RC: 2,4; IC 95%: 1,4-4,1) e baixa rigidez arterial (RC: 2,1; IC 95%: 1,1-4,1).

Uma capacidade funcional de moderada a alta está independentemente associada com vários marcadores de risco cardiovascular intermediários favoráveis, que podem contribuir com um decréscimo da taxa de morbi-mortalidade associada ao diabetes tipo 2.

Palavras-chave: Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), rigidez arterial, proteína C reativa, capacidade funcional e, diabetes tipo 2.

Abstract

MAIA, Maicon David Lima. Capacidade funcional e risco cardiovascular em pacientes diabéticos tipo 2. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.

Purpose: To investigate the relation of functional capacity and less traditional cardiovascular risk markers in type 2 diabetic patients.

Methods: 575 type 2 diabetic individuals were evaluated. Clinical, laboratory, echocardiographic, aortic pulse wave velocity (PWV), and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) data were obtained. Functional capacity was self-reported by a standard questionnaire of daily activities and graded into 3 categories: low (<4 METs), moderate (4-7 METs) and high functional capacity (>7 METs). In a random sub-sample of 265 patients, functional capacity was confirmed by a standard treadmill test. Statistics included bivariate tests among the 3 categories and multivariate logistic regression with the lowest functional capacity group as the reference. Weighted kappa coefficient verified the agreement between self-reported and measured functional capacity.

Results: The agreement between self-reported and measured functional capacity was substantial (kappa: 0.63). Patients with high functional capacity were younger, more frequently males, and had lower body mass index and waist circumference. They had lower prevalences of degenerative complications and hypertension, lower office and ambulatory BP levels, particularly during nighttime and higher prevalence of the normal dipping pattern. They also had lower HbA1c and C-reactive protein levels, and lower prevalence of left ventricular hypertrophy and increased aortic stiffness. On multiple logistic regression, after adjustments for several potential confounders, a high functional capacity was independently associated with higher likelihood of having low C-reactive protein (OR: 2.3, 95%CI: 1.3-4.0), controlled nighttime BP (OR: 2.8, 95%CI: 1.7-4.9), normal dipping pattern (OR: 2.4, 95%CI: 1.4-4.1) and low aortic stiffness (OR: 2.1, 95%CI: 1.1-4.1).

Conclusions: A moderate-high functional capacity is independently associated with several favorable intermediate cardiovascular risk markers, which may contribute to decrease the burden of morbidity and mortality of type 2 diabetes.

Key words: Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), aortic stiffness, functional capacity, C-reactive protein, type 2 diabetes.

1 Introdução

O diabetes mellitus (DM) é um grupo de alterações metabólicas que, embora apresente mecanismos patogênicos distintos, caracteriza-se por uma hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina, ou de ambos. A deficiência na ação da insulina é resultante de uma secreção inadequada deste hormônio e/ou uma resposta diminuída dos tecidos-alvos em uma ou mais vias de sinalização deste complexo hormonal. Independente da causa fisiopatológica original, o DM está associado a uma alteração hormonal específica, que é a deficiência na secreção de insulina por parte das células β pancreáticas, localizadas nas ilhotas pancreáticas. Deficiência esta que pode ser total, parcial ou relativa, de acordo com o contexto da resistência periférica ao hormônio (ADA, 2009).

É uma das alterações crônicas mais comuns e está associada a fatores genéticos, hábitos de vida (nível de atividade física, alimentação), composição corporal (obesidade), faixa etária, tabagismo e gênero. Adicionalmente a estes fatores, o estresse do dia-a-dia e manifestações depressivas também podem contribuir para aumentar a probabilidade do desencadeamento do DM.

O DM é um dos quadros que mais tem crescido no mundo, atingindo *status* de epidemia. A estimativa mundial da prevalência do diabetes, considerando todas as idades, era de 2,8% (171 milhões) para o ano 2000 e 4,4% (366 milhões) para 2030. Esta prevalência é maior em homens, embora em números absolutos observe-se uma quantidade maior de mulheres diabéticas (Wild *et al.*, 2004). A taxa de prevalência de diabetes no Brasil é de 7,6% (Malerbi e Franco, 1992), o que é bem próximo dos 7,1% encontrado no Rio de Janeiro (Oliveira *et al.*, 1996).

A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a anormalidades bioquímicas e estruturais que geram prejuízos a longo prazo, tais quais disfunções e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (ADA, 2009; Aguiar *et al.*, 2007), podendo desencadear complicações graves, dentre elas a cegueira e amputação de membros.

Embora os avanços sejam grandes no tratamento da doença, as desordens decorrentes da mesma ainda são responsáveis por grandes taxas de hospitalizações e cuidados médicos, o que gera uma sobrecarga nos custos dos sistemas de saúde e, importantes taxas de morbi-mortalidades (Aguiar *et al.*, 2007; Sartoreli e Franco, 2003).

Evidências científicas têm sugerido uma associação inversa entre atividade física e risco de mortalidade, assim como risco aumentado de desenvolvimento do diabetes tipo 2 (Wannamethee *et al.*, 2000; Choi e Shi, 2001; Hu *et al.*, 2004). Por conta da melhora da sensibilidade a insulina e do melhor controle glicêmico (Boule *et al.*, 2003; Ellis *et al.*, 2001; Borghouts *et al.*, 2000), a atividade física tem sido associada a uma menor mortalidade nos pacientes diabéticos (Tanasescu *et al.*, 2003; Wei *et al.*, 2000; Batty *et al.*, 2002; Gregg *et al.*, 2003) e na população de uma maneira geral (Paffenbarger *et al.*, 1986).

2 Justificativa

Haja vista a alta prevalência de indivíduos diabéticos tipo 2 na população e as inúmeras complicações decorrentes deste quadro; e considerando que existe uma estreita relação entre a baixa capacidade funcional e o risco aumentado de mortalidade global e cardiovascular (Sui *et al.*, 2007; Hu *et al.*, 2004; Wei *et al.*, 1999; Stofan *et al.*, 1998), torna-se relevante a análise da capacidade funcional destes pacientes. A partir da identificação de pacientes em maior risco global e cardiovascular de mortalidade, condutas de melhora da capacidade funcional podem ser implementadas com vistas a redução desse risco aumentado.

3 Objetivos

3.1 Geral

Investigar a capacidade funcional de pacientes diabéticos tipo 2, estimada por questionário específico e, correlacionando-a as variáveis antropométricas, presença de hipertensão arterial, complicações micro e macro-vasculares, variáveis laboratoriais, variáveis eletrocardiográficas, ecocardiográficas, parâmetros de monitorização de pressão arterial, e com a rigidez aórtica.

3.2 Específicos

- Estimar a capacidade funcional dos pacientes diabéticos por questionário específico;
- Verificar por teste ergoespirométrico a capacidade funcional em uma sub-amostra;
- Verificar a concordância da capacidade funcional estimada por questionário específico e medida por teste ergoespirométrico;
- Investigar a relação entre a capacidade funcional e as variáveis clínicas dos pacientes diabéticos;
- Investigar a relação entre a capacidade funcional e a presença de complicações degenerativas do diabetes;

- Investigar a relação entre a capacidade funcional e as variáveis laboratoriais de controle metabólico (níveis de hemoglobina glicada, colesterol total e frações HDL e LDL e, triglicerídeos), a proteína C reativa ultra-sensível, e as pressões arteriais de consultório e de monitorização da pressão arterial de 24 horas e a rigidez aórtica.

4 Revisão de literatura

4.1 Diabetes mellitus – Tipos e diagnóstico

4.1.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

Este tipo de diabetes responde por cerca de 5 a 10% do total de casos de diabetes. Caracteriza-se por uma destruição auto-imune ou idiopática das células β pancreáticas, com conseqüente deficiência de insulina. No primeiro caso, a destruição das células β ocorre por auto-anticorpos contra as células β ou por auto-anticorpos específicos contra a insulina. Já no segundo caso, a etiologia não é conhecida e a sua ocorrência é apenas em uma pequena parcela dos pacientes. As taxas de destruição das células β são variáveis, porém geralmente mais rápidas em crianças (ADA, 2009; SBD, 2007).

4.1.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Responsável por 90 a 95% dos casos caracteriza-se por defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. São muitas as causas deste tipo de diabetes e embora as etiologias específicas não sejam conhecidas, a destruição auto-imune das células β não ocorre. Comumente, esta forma de diabetes demora a ser diagnosticada, uma vez que o estado hiperglicêmico desenvolve-se gradualmente e normalmente sem os sintomas clássicos da doença (polidipsia, poliúria, dentre outros). A maioria destes pacientes são obesos, o que pode contribuir para o processo de resistência insulínica (ADA, 2009; SBD, 2007).

4.1.3 Diabetes mellitus gestacional (DMG)

É caracterizada por qualquer grau de intolerância a glicose, com início ou diagnóstico durante a gestação. Da mesma forma como no diabetes mellitus tipo 2 está associada tanto a resistência insulínica quanto a diminuição da função das

células β . Sua prevalência varia de 1% a 14% das gestações e é responsável por aproximadamente 90% de todas as gestações complicadas com diabetes (ADA, 2009; SBD, 2007).

4.1.4 Outros tipos específicos

Além dos tipos de diabetes citados anteriormente, outras formas cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados formam um grupo menos comum do diabetes mellitus. Dentre estas formas estão os defeitos genéticos da célula β (ex: MODY 1 – defeitos no gene HNF-4 alfa), defeitos genéticos na ação da insulina (ex: leprechaunismo), doenças no pâncreas (ex: pancreatite), endocrinopatias (ex: síndrome de Cushing) e as induzidas quimicamente (ex: através de medicamentos) (ADA, 2009; SBD, 2007).

4.1.5 Pré-diabetes

Dois grupos de indivíduos se enquadram nesta classificação, aqueles cuja glicemia de jejum está entre 100-125 mg/dL e, aqueles com tolerância a glicose diminuída com valores no teste de tolerância a glicose entre 140-199 mg/dL. Nos dois grupos o metabolismo glicêmico está alterado e embora ainda sem diagnóstico típico de diabetes, estes indivíduos apresentam alto risco para o desenvolvimento da doença (ADA, 2009; SBD, 2007).

A definição do tipo de diabetes é dependente das circunstâncias existentes no momento do diagnóstico e, muitas vezes tem-se uma transição de uma classificação para outra, caso típico das mulheres que apresentam a diabetes mellitus gestacional e que no período pós-parto permanecem com a glicose sanguínea elevada e com isto passa ao diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (ADA, 2009).

Até 2009, eram três os exames recomendados para o diagnóstico do diabetes mellitus, sendo estes: a glicemia de jejum (ausência de ingesta calórica por pelo menos 8h), glicemia casual (realizada a qualquer hora do dia independente do

horário da última ingesta calórica), e teste oral de tolerância a glicose (TOTG: glicemia colhida 2hs após ingestão de 75g de glicose dissolvida em água) (ADA, 2009). Mais recentemente também foi incluído como critério diagnóstico a hemoglobina glicada com valores maior ou igual a 6,5% em duas ocasiões (ADA, 2010). Os pontos de corte adotados para o diagnóstico do diabetes mellitus estão apresentados no Quadro 1.

| QUADRO 1 - CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS | |
|--|-------------|
| Glicemia de jejum* | ≥ 126 mg/dL |
| Glicemia ao acaso** | ≥ 200 mg/dL |
| TOTG* | ≥ 200 mg/dL |
| Hemoglobina glicada* | ≥6,5% |
| *Na ausência de hiperglicemia inequívoca esses critérios devem ser confirmados por repetição do teste. **Associado à poliúria, polifagia e emagrecimento sem outra causa aparente. | |

4.2 Insulina - Aspectos gerais

Dentre os hormônios anabólicos, a insulina é o mais conhecido e possui papel essencial na manutenção da homeostase da glicose e do crescimento e diferenciação celular (Carvalho *et al.*, 2002). Seu peso molecular é 6.000 e sua estrutura consiste de duas cadeias peptídicas retas (cadeias A – contendo 21 aminoácidos e B – contendo 30 aminoácidos), ligadas entre si por uma ponte dissulfídica (Berne *et al.*, 2004).

A secreção desse hormônio é feita pelas células β pancreáticas, localizadas nas ilhotas de Langerhans do pâncreas em resposta as alterações dos níveis plasmáticos de nutrientes, dentre os quais a glicose, os aminoácidos e os ácidos graxos livres (Carvalho *et al.*, 2002; Ferraninni *et al.*, 1999).

Embora a secreção basal de insulina seja constante, os níveis desta secreção podem ser alterados para mais ou para menos em resposta a metabolização de nutrientes em um processo de retroalimentação (ex: aminoácidos e ácidos graxos

livres) (Figura 1), atuação de neurotransmissores (ex: acetilcolina) e outros hormônios (ex: glucagon) (Berne *et al.*, 2004; Cisternas, 2002).

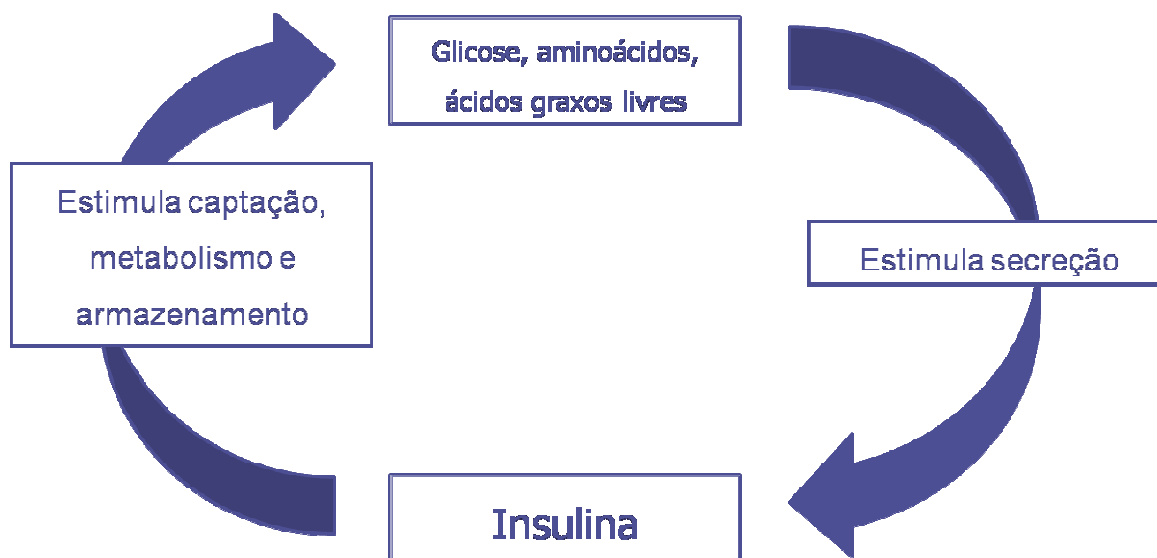


Figura 1: Processo de retroalimentação da insulina em resposta a metabolização de nutrientes (Adaptado: Berne *et al.*, 2004).

Aparentemente, dentre os nutrientes secretagogos, apenas a glicose pode dar início a secreção de insulina, a partir da oxidação deste nutriente pelas células β pancreáticas. Por conta disto, embora os aminoácidos e os ácidos graxos livres também contribuam para o processo de secreção da insulina, estes geralmente necessitam da presença de níveis basais de glicose para que o mesmo se faça presente (Liang *et al.*, 1994).

A principal via de metabolização da glicose é a glicólise. A glicólise, assim como a oxidação do piruvato no ciclo de Krebs, possuem importante papel no controle da secreção da insulina (Volp *et al.*, 2008). Por outro lado, para o controle dos níveis da glicose (manutenção da homeostase), a insulina reduz a produção hepática de glicose via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise e, aumenta a captação periférica de glicose (tecido muscular e adiposo) (Carvalho *et al.*, 2002). A captação/transporte da glicose para células se faz por uma família de proteínas transmembranas homólogas – GLUT-1, 2, 3, 4 e 5 (Haber *et al.*, 2001; Shepherd e Kahn, 1999).

Em condições ótimas, uma vez que a insulina seja secretada, a mesma se liga a receptores presentes nas membranas celulares dependentes de insulina. Tais

receptores são formados por subunidades α (extra-celular) e β (intra-celular). A atividade da tirosina-quinase associada a subunidade β , é estimulada pela ligação da insulina a subunidade α , o que resulta na fosforilação de receptores homólogos e específicos (IRS – Insulin receptor substrate). A partir desta fosforilação, o IRS interage com uma série de proteínas presentes no meio intracelular e desencadeia uma complexa cascata de eventos de fosforilação e desfosforilação (Lundgren, 2006; Virkamäki *et al.*, 1999; Carvalheira *et al.*, 2002).

A insulina possui inúmeras ações e funções, dentre as quais se destacam as reações de síntese e degradação de substratos em alguns tecidos e órgãos. Dentre estes estão os músculos, o fígado e o tecido adiposo. Nos músculos a insulina possibilita a captação da glicose e conseqüente armazenamento deste substrato na forma de glicogênio. Já no fígado, a presença da insulina inibe tanto a produção quanto a liberação de glicose, além de promover a estocagem de glicogênio. Quanto a ação da insulina no tecido adiposo, observa-se um estímulo a captação de glicose e a inibição da liberação de ácidos graxos. Por conta destes eventos citados neste parágrafo tem-se, por conta da deficiência de insulina, aumentos dos níveis plasmáticos de glicose (hiperglicemia), perda de massas magra e gorda (Berne *et al.*, 2004; Friedman, 1998; Howard, 1999; Bosello e Zamboni, 2000).

4.3 Hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência insulínica

A hiperglicemia, que é uma característica marcante do diabetes mellitus, pode ser definida como o excesso de glicose sanguínea. Esta hiperglicemia é resultante de defeitos na secreção de insulina (decorrente de alguma alteração nas células β pancreáticas), na ação da insulina (normalmente por alguma alteração nos tecidos-alvos), ou em alguns casos por um defeito na secreção e na ação da insulina simultaneamente. Embora esta condição onde se tem alterações tanto na secreção quanto na ação da insulina seja encontrada nos pacientes diabéticos com certa frequência, ainda não se sabe qual é a causa primária do estado hiperglicêmico (ADA, 2009).

A hiperglicemia crônica observada no diabetes mellitus é responsável por disfunções e falência, a longo prazo, de vários órgãos a nível micro e macrovascular

(ex- rins, olhos e coração). Dentre os sintomas da hiperglicemia destacam-se a polidipsia, a poliúria, polifagia, dentre outros (ADA, 2009).

Quando por algum motivo se tem um aumento dos níveis da glicose sanguínea, nosso organismo através dos mecanismos descritos anteriormente, estimula o aumento da secreção de insulina para que a homeostase seja reestabelecida. Entretanto, quando os níveis plasmáticos de insulina excedem o necessário para as respostas fisiológicas adequadas (Ye, 2007), as células-alvo podem não responder de forma adequada ao estímulo da mesma, o que caracteriza a resistência insulínica (Bessesen, 2001).

A resistência insulínica é uma condição genética ou adquirida, onde se tem a diminuição na capacidade da insulina, seja ela endógena ou exógena, em estimular a captação celular de glicose por conta de alterações nos mecanismos pós-receptores envolvidos em sua utilização ou da deficiência no próprio receptor da insulina (Walker, 1995; Pereira *et al.*, 2003). Em estudos realizados com ratos *knockout* para IRS-1 e 2, foi observado que os camundongos que não expressavam IRS-1, apresentavam resistência insulínica, mas não eram hiperglicêmicos. Levando a crer que em partes IRS-2 poderia compensar a ausência de IRS-1. Já os camundongos *knockout* para IRS-2, apresentavam uma hiperglicemia acentuada, por conta de anormalidades na ação de insulina e falência das células β (Araki *et al.*, 1994; Withers *et al.*, 1998).

Por conta desta captação subnormal de glicose, um mecanismo compensador é estimulado. A hiperprodução de insulina pelo pâncreas é estimulada, a fim de restabelecer os níveis glicêmicos. Sendo assim, os níveis de insulina circulante são aumentados, o que é chamado de hiperinsulinemia (Pessin e Saltiel, 2000; Correia *et al.*, 2002; Volp *et al.*, 2008).

4.4 Diabetes mellitus tipo 2 - Aspectos gerais e desenvolvimento da doença

A prevalência do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a aproximadamente 90/95% dos casos da doença (ADA, 2009). A obesidade e o sedentarismo aparecem como os dois maiores responsáveis para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, tanto em homens quanto em mulheres (Hu *et*

al., 2004; Weinstein *et al.*, 2004; Kriska *et al.*, 2003; Sullivan *et al.*, 2005; Rana *et al.*, 2007).

Dentre as complicações do DM2, estão as de ordem microvasculares e macrovasculares, que são decorrentes de um processo aterogênico acelerado. A taxa de mortalidade de indivíduos diabéticos tipo 2 chega a ser de 2 a 6 vezes maior do que indivíduos não diabéticos (Salles *et al.*, 2004; De Marco *et al.*, 1999; Wei *et al.*, 1998).

Nesta forma do diabetes observa-se uma combinação onde se têm inicialmente um prejuízo na ação periférica (resistência) da insulina e uma deficiência relativa na secreção da insulina (DeFronzo *et al.*, 1979). Embora a etiologia específica ainda não seja conhecida, ao contrário do diabetes mellitus tipo 1 (DM1), não há destruição auto-imune das células beta pancreáticas.

Uma fase denominada pré-diabetes, normalmente, precede o diabetes tipo 2 manifesto. Esta fase, conforme descrito anteriormente, caracteriza-se por alterações na glicemia de jejum ou tolerância a glicose diminuída, embora ainda sem diagnóstico típico de diabetes. Em estudo realizado por Nichols *et al.* (2007) foi observado que 8,1% dos indivíduos que apresentavam glicemia de jejum entre 100-109 mg/dL e 24,3% daqueles com valores entre 110-125 mg/dL desenvolveram o diabetes em aproximadamente 29 meses. O aumento da glicemia de jejum, maior índice de massa corporal (IMC), níveis pressóricos e taxa de triglicerídeos e; menor taxa de HDL colesterol foram preditores do desenvolvimento do diabetes tipo 2.

O curso do diabetes tipo 2 caracteriza-se primariamente por um declínio da função das células β , uma piora da resistência a insulina, produção excessiva de glicose hepática e um metabolismo lipídico alterado (Fonseca, 2009; Stumvoll *et al.*, 2005). Nos estágios iniciais do DM2, a tolerância à glicose é próxima do normal, apesar da resistência insulínica, que, a partir das células beta pancreáticas, compensam esse estado aumentando a secreção de insulina (Stumvoll *et al.*, 2005). O processo caracteriza-se clinicamente por uma deterioração em vários parâmetros metabólicos, tais quais a hemoglobina glicada e os níveis de glicose (Fonseca, 2009).

Em condições normais, o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 passa por mudanças nos hábitos alimentares, prática regular de exercícios físicos e utilização de medicações para controle glicêmico. Inicialmente, os indivíduos diabéticos tipo 2,

não necessitam da utilização de insulina exógena no seu tratamento para sobreviverem (ADA, 2009).

Com o avanço da resistência insulínica e do quadro de aumento da secreção de insulina, as ilhotas pancreáticas, em certos indivíduos, começam a não conseguir controlar o quadro hiperglicêmico. Desta forma, têm-se um avanço da intolerância a glicose, que é caracterizada por uma elevação dos valores da glicemia pós-prandial. Um posterior declínio na secreção de insulina e um aumento na produção de glicose hepática levam ao DM2 declarado com hiperglicemia de jejum, que, por sua vez, afetam adversamente a função e massa das células β (Robertson *et al.*, 2003).

Dentre os fatores que contribuem para a perda tanto da massa, quanto da função destas células estão a glicotoxicidade crônica, a lipotoxicidade, a presença de citocinas pró-inflamatórias e a infiltração amilóide das ilhotas pancreáticas. Por conta da falência das células β pancreáticas, a necessidade de utilização de insulina exógena passa a se fazer presente, diferentemente do que se verifica no estágio inicial da doença.

É importante ressaltar que antes que o quadro hiperglicêmico se faça instalado, que por sua vez acarretará prejuízos as células β pancreáticas, defeitos na secreção de insulina já são observados em indivíduos com glicemia de jejum e tolerância a glicose alteradas (Van Haeften *et al.*, 2002).

A resistência insulínica, que é uma característica fundamental no DM2, que é resultado de uma combinação de susceptibilidade genética e fatores adquiridos como sedentarismo e obesidade, precede o início da hiperglicemia e é freqüentemente acompanhada por outros fatores de risco cardiovasculares como a dislipidemia e a hipertensão arterial sistêmica.

A maioria dos pacientes com DM2 são obesos, e a obesidade, por si só, é responsável por um certo grau de resistência insulínica. Os indivíduos que não são obesos pelos critérios tradicionais de peso (IMC elevado), possuem uma concentração de gordura intra-abdominal elevada. O aumento das células adiposas (adipócitos) contribui para o aumento dos ácidos graxos circulantes, além de outros produtos destas células conhecidos como adipocinas, que contribuem tanto para o gasto energético e o apetite, como na regulação da sensibilidade a insulina. Os ácidos graxos livres dificultam a utilização de glicose no músculo esquelético, promovem gliconeogênese hepática e inibem a função da célula beta (Stumvoll *et*

al., 2005). Por outro lado, determinadas adipocinas, como o fator de necrose tumoral, também produzem um estado inflamatório e podem explicar porque determinados marcadores, como a proteína C reativa, estão freqüentemente elevados no DM2.

A regulação da síntese da proteína C reativa pelo fígado se faz principalmente pela interleucina-6 (Yudkin *et al.*, 1999). Em indivíduos saudáveis, algo em torno de 30% da interleucina-6 circulante origina-se do tecido adiposo. Além desta citocina, o fator de necrose tumoral α é expresso, igualmente, no tecido adiposo, sendo também responsável pela inibição da sinalização da insulina e indução da hipertrigliceridemia.

No fígado, a resistência insulínica é resultado da falha do processo hiperinsulinêmico na tentativa de conter a gliconeogênese. Tal condição leva a um aumento das taxas glicêmicas de jejum e a uma redução do armazenamento do glicogênio hepático no período pós-prandial. Por conta da resistência insulínica no tecido adiposo e da obesidade, o fluxo de ácidos graxos livres provenientes dos adipócitos tende a aumentar, levando à maior síntese de triglicerídeos e lipoproteínas de densidade muito baixa. Esta condição é responsável pela dislipidemia (hipertrigliceridemia e HDL-colesterol reduzido) encontrada no DM2. Tal acúmulo de gordura pode levar à doença hepática gordurosa não-alcóolica e testes de função hepática alterados.

Apesar da associação de sedentarismo e um balanço energético positivo tenham grande participação no desenvolvimento do DM2, fatores genéticos também podem contribuir na fisiopatologia da doença. Indivíduos que tenham na família histórico de DM2, possuem um risco de 2 a 4 vezes maior de desenvolvê-la. Da mesma forma, de 15 a 25% de parentes de 1º grau de pacientes com DM2 desenvolvem tolerância à glicose alterada ou DM2. Apesar da importância dos fatores genéticos no desenvolvimento do DM2, a identificação dos genes responsáveis pelo distúrbio ainda não é tão clara. A variante genética cujas evidências científicas são mais claras corresponde a alterações no receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), um membro de uma superfamília de receptores nucleares, que, quando ativados, regulam a adipogênese e o metabolismo de glicose e lipídeos (Stumvoll *et al.*, 2005).

4.5 Diabetes mellitus tipo 2 e morbi-mortalidade

Os prejuízos vivenciados pelos indivíduos diabéticos, não estão associados somente as complicações da doença em si, mas também as diversas comorbidades que o desenvolvimento do diabetes pode possibilitar (Maddigan *et al.*, 2005). Tais comorbidades estão associadas a um decréscimo da capacidade funcional (Kiely *et al.*, 1997; Fried *et al.*, 1999; Rijken *et al.*, 2005) e, este decréscimo na capacidade funcional influencia negativamente a realização de atividades diárias e consequentemente, a qualidade de vida de indivíduos diabéticos (Maddigan *et al.*, 2005; Fried *et al.*, 1999; Garman *et al.*, 2003; Dunlop *et al.*, 2005; Gregg *et al.*, 2002; Richardson *et al.*, 2005). Cinquenta por cento dos indivíduos diabéticos tipo 2, relatam dificuldades na realização de atividades diárias. Já entre os indivíduos não diabéticos, este número fica em torno dos 16,1% (Adams e Benson, 1993).

A principal causa de mortalidade e grande parte da morbidade entre os indivíduos diabéticos é a aterosclerose. A disfunção endotelial aparece como a responsável para lesão inicial da aterosclerose, uma vez que o endotélio tem papel fundamental na manutenção das características de fluidez sanguínea, tônus vascular e sua permeabilidade, tendo o óxido nítrico endotelial (e-NO) como principal protetor anti-aterosclerótico, por inibir as diversas vias envolvidas na aterogênese (Wajchenberg, 2002).

A disfunção endotelial aparece como marcador precoce de alterações cardiovasculares e a medida da mesma pode auxiliar na identificação de indivíduos com maior risco para doença cardiovascular. Ela tem sido relatada em indivíduos diabéticos, com resistência a insulina ou com alto risco para o desenvolvimento do DM2, onde a hiperglicemia está associada a um aumento do estresse oxidativo, o que leva a um aumento da formação de radicais livres de oxigênio tais como o superóxido, que reage com o e-NO, levando à sua degradação (Wajchenberg, 2002).

Indivíduos diabéticos tipo 2 apresentam risco de 2 a 4 vezes maior de apresentarem um evento cardiovascular quando comparados a indivíduos não diabéticos (Fox *et al.*, 2004), sendo os eventos cardiovasculares responsáveis por até 80% das mortes entre os indivíduos diabéticos (Stamler *et al.*, 1993). Além disso, quando eventos cardiovasculares são desenvolvidos, eles carregam um pior prognóstico quando comparados à população geral (Beckman *et al.*, 2002). No

Brasil, a mortalidade em portadores de DM2 chega a ser 3 vezes maior quando comparado a outras populações, sendo este aumento na taxa de mortalidade explicada, também, em grande parte por mortalidade cardiovascular (Salles *et al.*, 2004).

O diabetes possui uma forte associação com uma série de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença arterial periférica, doença cerebrovascular e cardiopatia) (UKPDS, 1991). A hiperglicemia é o maior determinante de risco de complicações microvasculares do DM2, enquanto que as evidências com as macrovasculares são mais frágeis. O controle glicêmico intensivo reduz substancialmente o risco das complicações microvasculares, com menor efeito sobre as macrovasculares (UKPDS, 1998; Patel *et al.*, 2007).

O diabetes mellitus aparece como a principal causa de casos de cegueira, doença renal terminal e amputação de membros e embora os avanços no tratamento do diabetes sejam muitos, essas desordens ainda são responsáveis por importantes taxas de morbi-mortalidade relacionadas à doença. Apesar do DM gerar a longo prazo alterações funcionais e estruturais tanto micro quanto macrovasculares, as alterações microvasculares são as responsáveis por uma maior morbidade. Como dito anteriormente, a hiperglicemia é a maior determinante dessas complicações e, a duração e a magnitude desta hiperglicemia possuem forte correlação com a extensão e a velocidade das alterações microvasculares (Aguiar *et al.*, 2007).

Indivíduos diabéticos tipo 2 relatam menores índices de qualidade de vida quando comparados a população em geral, embora maior que populações com outras doenças crônicas (Stewart *et al.*, 1989; Rubin e Peyrot, 1999). As complicações micro e macrovasculares aparecem como as grandes responsáveis por esta redução na qualidade de vida destes indivíduos (Glasgow *et al.*, 1997; Wandell, 2005) e, dentre os fatores envolvidos na etiologia destas complicações crônicas do DM2, além da hiperglicemia, destacam-se a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e o tabagismo (Stamler *et al.*, 1993; DCCTRG, 1993).

4.6 Nível de condicionamento, risco de morte e diabetes tipo 2

Sabe-se que o condicionamento cárdiorrespiratório possui uma forte relação inversa com os níveis de mortalidade (Sui *et al.*, 2007), sendo considerado um fator protetor para a população em geral. A medida objetiva do condicionamento cárdiorrespiratório pode ser realizada em laboratório, gerando dados que são indicadores confiáveis do quadro de atividade física habitual (Wei *et al.*, 1999).

Um melhor nível de condicionamento tem sido associado com um menor risco de morte por todas as causas e por doenças cardiovasculares (Kodama *et al.* 2009; Church *et al.*, 2004; Hu *et al.*, 2001; Kokkinos *et al.*, 2009). O aumento em 1 MET no nível de aptidão cárdiorrespiratória está associado com redução de 13% e 15% em todas as causas de mortalidade e doenças cardiovasculares respectivamente (Kodama *et al.* 2009).

Segundo Kodama *et al.* (2009) indivíduos com baixa capacidade cárdiorrespiratória (< 7,9 METS) tinham um maior risco de morte quando comparados a indivíduos com moderada e alta capacidade funcional (7,9-10,8 e > 10,9 METS) e, os indivíduos de moderada capacidade cárdiorrespiratória com um risco maior que os indivíduos com alta capacidade cárdiorrespiratória. Neste mesmo estudo, um valor mínimo de 7,9 METS é sugerido para a prevenção de morte.

O diabetes está geralmente associado a um déficit funcional, o que resulta em prejuízo aos indivíduos diabéticos e também aos sistemas de saúde (Plotnikoff *et al.*, 2007). Em estudo com indivíduos diabéticos tipo 2, aqueles com maior nível de atividade física apresentavam menos dificuldades nas tarefas do dia-a-dia e um menor número de comorbidades (Plotnikoff *et al.*, 2007).

Indivíduos mais jovens e aqueles com melhor condicionamento (independente da idade), possuem menor risco para doenças crônicas tais quais as cardiopatias, diabetes tipo 2 e a obesidade (Woolf *et al.*, 2008). Nas mulheres, além do baixo nível de condicionamento influenciar negativamente o quadro geral das que apresentam o diabetes já manifesto, o nível de condicionamento também possui maior associação com o risco para o desenvolvimento da doença, independente da idade, tabagismo, ingestão de álcool, hipertensão e histórico prévio de diabetes na família (Sui *et al.*, 2008). Melhores níveis de condicionamento estão associados com uma melhor qualidade de vida em indivíduos mais idosos, em populações com doenças crônicas

(Lavie e Milani, 2000; Rejeski *et al.*, 2006) e, em homens jovens saudáveis (Sloan *et al.*, 2009).

Em uma metanálise de 10 estudos prospectivos, observou-se associação substancial inversa entre atividade física de moderada intensidade e risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2. Nestes estudos, os indivíduos que se engajaram em programas regulares de atividade física de moderada intensidade, tinham cerca de 30% menos risco de desenvolverem diabetes do tipo 2 quando comparados a indivíduos sedentários (Jeon *et al.*, 2007).

4.7 Medidas da capacidade cárdiorrespiratória

O nível de condicionamento, que traduz a capacidade cárdiorrespiratória de um indivíduo e normalmente é expresso em METS ou pelo VO_{2max} (consumo máximo de oxigênio), pode ser mensurado objetivamente em laboratório disponibilizando dados importantes que podem ser correlacionados às atividades do dia-a-dia (Blair *et al.*, 2001).

Diferentes protocolos e equipamentos podem ser adotados para a mensuração do condicionamento cárdiorrespiratório por teste de esforço (Jackson *et al.*, 1990). Dentre os procedimentos mais utilizados, destacam-se o teste ergométrico (método indireto, permite estimativas por equações) e a ergoespirometria (método direto), que adotam procedimentos não invasivos, com os quais se pode obter informações diagnósticas e prognósticas, assim como avaliar a capacidade individual para exercícios dinâmicos. Várias informações da resposta ao estresse físico podem ser obtidas nos testes ergométricos (Guimarães *et al.*, 2003), tais como a disponibilidade e a necessidade de oxigênio pelo miocárdio; a avaliação de possíveis arritmias e o comportamento da PA com ou sem a intervenção medicamentosa; o tempo de exercício e a estimativa de qual o consumo de oxigênio do indivíduo. Observa-se, contudo, que a ergoespirometria (Yazbek *et al.*, 1998) apresenta-se como método de maior precisão do que a ergometria convencional, por se tratar de um método de coleta direta da vazão ventilatória ($VE, l.min^{-1}$, BTPS), fato que permite a medida direta do consumo de oxigênio ($VO_2, l.min^{-1}$) e da produção de dióxido de carbono ($VCO_2, l.min^{-1}$). Outras medidas podem ser obtidas, derivadas dessas variáveis como: o equivalente ventilatório (VE/VO_2), o duplo produto (VO_2

/Fc), o limiar anaeróbio (LA, L.min⁻¹), as frações expiradas de oxigênio (FeO₂,%) e de dióxido de carbono (FeCO₂, %) além, do monitoramento da frequência cardíaca (FC, bpm) e da PA (PA, mmHg) durante todo o teste.

Além da utilização dos testes citados anteriormente, têm-se observado a utilização de questionários auto-administráveis que possibilitam estimar o condicionamento cárdiorrespiratório com custos bem menores que o dos testes convencionais (ergometria e ergoespirometria) (Rankin *et al.*,1996; Myers *et al.*, 1994; Hlatky *et al.*, 1989; Goldman *et al.*, 1981).

Estes questionários utilizados para estimar a capacidade funcional empregam perguntas acerca de atividades do dia-a-dia, tais quais cuidados pessoais (higiene, vestimentas), deslocamento, tarefas de casa (fazer compras, limpeza), vida sexual e recreação. Por conta do baixo custo e maior praticidade quanto a sua aplicação, a aplicação destes questionários podem ser alternativas, quando da não possibilidade de medidas mais precisas e fidedignas, uma vez que os mesmos apresentam boa correlação com os resultados obtidos de forma direta para o consumo máximo de oxigênio medido de forma direta (Rankin *et al.*,1996; Myers *et al.*, 1994; Hlatky *et al.*, 1989; Goldman *et al.*, 1981).

5 Materiais e métodos

5.1 Caracterização do estudo

O presente estudo tem características observacional, descritivo e transversal e, foi desenvolvido na Universidade Federal do Rio de Janeiro em uma parceria do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) e o Laboratório de Fisiologia do Exercício (Labofise) da Escola de Educação Física e Desportos (EEFD), no setor de Ergoespirometria e Cineantropometria. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Faculdade de Medicina em 29/7/2004 (protocolo de pesquisa # 124/04- CEP)(Anexo 1).

5.2 Amostra

O estudo foi desenvolvido com os resultados dos dados de entrada de pacientes com diagnóstico de diabetes tipo 2, atendidos no ambulatório de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) no período de 08/2004 a 03/2009, participantes de uma coorte.

5.3 Critérios de inclusão

Foram analisados 575 adultos diabéticos do tipo 2, de ambos os sexos e idade variando dos 29 aos 80 anos, do ambulatório que aderiram ao Programa de Diabetes tipo 2 do Serviço de Clínica Médica do HUCFF/UFRJ, no período citado anteriormente. Foram considerados diabéticos do tipo 2, aqueles indivíduos cujo diagnóstico ocorreu após os 30 anos de idade e que tivessem permanecido em tratamento anti-diabético oral, sem uso de insulina por pelo menos 1 ano após o diagnóstico.

Todos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido na ocasião de sua inserção no programa (Anexo 2).

5.4 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo os pacientes diabéticos do tipo 2 que possuíam IMC (índice de massa corporal) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, creatinina sérica $\geq 2 \text{ mg/dL}$ e presença de alguma outra doença concomitante grave, tal qual doença pulmonar, hepática ou câncer, que limitasse a sobrevida.

5.5 Variáveis clínico-demográficas

De modo a obter as características antropométricas dos pacientes foram avaliadas as seguintes variáveis: massa corporal total (balança *Filizola*, 100g), estatura (estadiômetro *Filizola*, 0,5cm), perímetros de abdômen e quadril (fita métrica *Cardiomed*, 0,1mm). Além das variáveis citadas anteriormente, foram analisados por meio das informações obtidas na anamnese (Anexo 3) a: idade, carga tabágica, consumo de álcool, nível de atividade física, medicamentos, tempo de doença, grau de escolaridade e renda familiar.

O critério para classificação do sedentarismo foi ausência de atividade física de moderada a forte intensidade por 30 minutos, na maioria dos dias da semana (Sigal *et al.*, 2006). E, o diagnóstico de obesidade foi considerado quando o IMC era $\geq 30 \text{ Kg/ m}^2$. Já para a circunferência abdominal os pontos de corte adotados foram maior do que 88 cm em mulheres e 102 cm em homens (NCEP - ATP III, 2002).

5.6 Variáveis laboratoriais

A partir do protocolo de entrada na coorte, foram realizadas no laboratório de análises clínicas do HUCFF/UFRJ as seguintes avaliações: glicemia de jejum, creatinina sérica, hemoglobina glicada (pelo método imunoensaio por inibição-colorimétrico), perfil lipídico (colesterol total, HDL e LDL e; triglicerídeos), sódio,

potássio, ácido úrico e proteína C ultrasensível. Para as avaliações de albuminúria, proteinúria e clearance de creatinina, eram feitas duas coletas não consecutivas na urina de 24 horas.

5.7 Variáveis eletrocardiográficas

O eletrocardiograma padrão de 12 derivações em repouso foi realizado com o eletrocardiógrafo CardioFax V, Nihon-Kohden, com registro em velocidade de 25 mm/s e amplitude de 10 mm/mV. As alterações eletrocardiográficas foram classificadas segundo o código de Minnesota (Prineas *et al.*, 1982).

5.8 Variáveis ecocardiográficas

A avaliação do ecocardiograma transtorácico bi-dimensional (Siemens, Sonoline G60S) foi realizada em todos os pacientes por um mesmo observador, experiente no método. O cálculo da massa ventricular esquerda foi obtido pela fórmula de Devereux (Devereux e Reichek, 1977) e indexada à estatura ($\text{g/m}^{2,7}$). Os valores considerados para caracterização de hipertrofia ventricular esquerda foram $> 48\text{g/m}^{2,7}$ em homens e $> 44\text{g/m}^{2,7}$ em mulheres (Lang *et al.*, 2005).

5.9 Pressão arterial de consultório

Para a mensuração da pressão arterial (PA) de consultório foi utilizado um monitor de pressão sanguínea oscilométrica (HEM-907 XL, Omron) e três tomadas foram realizadas. A primeira medida foi descartada, tendo sido considerada a média entre as duas últimas como resultado.

A partir destas medidas foi calculada a pressão de pulso (PP = PAS-PAD) e, os pontos de corte adotados para diagnóstico de hipertensão arterial foram valores de PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg, embora para indivíduos diabéticos também seja sugerido valores de PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 80 mmHg

(Chobanian *et al.*, 2003) e/ou, se os pacientes tivessem sido orientados quanto a utilização de medicamentos anti-hipertensivos.

5.10 Pressão arterial ambulatorial (MAPA 24 horas)

Todos os pacientes realizaram a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), utilizando o equipamento Mobil O Graph versão 12 (DINAMAPA, Cardios LTDA, São Paulo, Brasil), aprovado pela Sociedade Britânica de Hipertensão (Jones *et al.*, 2000); sendo os pacientes orientados a manterem seus respectivos medicamentos anti-hipertensivos durante o procedimento. A leitura da pressão arterial era feita a cada 15 e 30 minutos durante o dia e a período noturno, respectivamente. Para que os dados do teste fossem considerados adequados, um mínimo de dois terços das medidas das pressões sistólicas e diastólicas deveria ser registrado, e não poderia haver ausência de registros por duas horas seguidas.

Foram avaliadas as médias e o comportamento das pressões sistólica, diastólica e de pulso nas 24 horas e durante os períodos de sono e vigília, considerando as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Mesquita *et al.*, 2005). A redução noturna da PA foi considerada como o percentual de redução da PAS durante o sono em relação ao período de vigília, e os pacientes foram classificados como normais (*dippers*) se a redução da PAS fosse $\geq 10\%$ e como *non-dippers* se a redução da PAS fosse $< 10\%$. O período de sono foi ajustado para cada indivíduo através dos registros de atividade diária individual.

5.11 Medida da velocidade de onda de pulso (VOP) aórtica

Logo a seguir da realização da MAPA, os pacientes realizaram a medida da velocidade de pulso carótida-femoral (aórtica). Com os pacientes em decúbito dorsal, após um período mínimo de repouso de 5 minutos, as ondas de pulso arteriais são simultaneamente registradas por eletrodos manométricos transcutâneos na artéria carótida comum direita e na artéria femoral direita com o uso do aparelho de tonometria por aplanção da marca COMPLIOR SP (Artech, França). O programa computacional incluído neste aparelho é capaz de medir a

diferença de tempo (t) em milissegundos entre o “pé” (início da ascensão) da onda de pulso carotídea e o “pé” da onda de pulso femoral (método conhecido como “foot-to-foot”). Através da medida direta em centímetros da distância (D) entre os 2 pontos de registro, calcula-se a VOP ao longo do trajeto da aorta descendente toraco-abdominal ($VOP=D/t$, em metros por segundo). O registro simultâneo das ondas de pulso carotídeas e femorais é realizado durante um período mínimo de 15 segundos e 3 registros são obtidos de cada paciente. A VOP aórtica considerada é a média dos 3 registros. Consideramos como anormalmente elevada, uma VOP > 12 m/s (Mancia *et al.*, 2007).

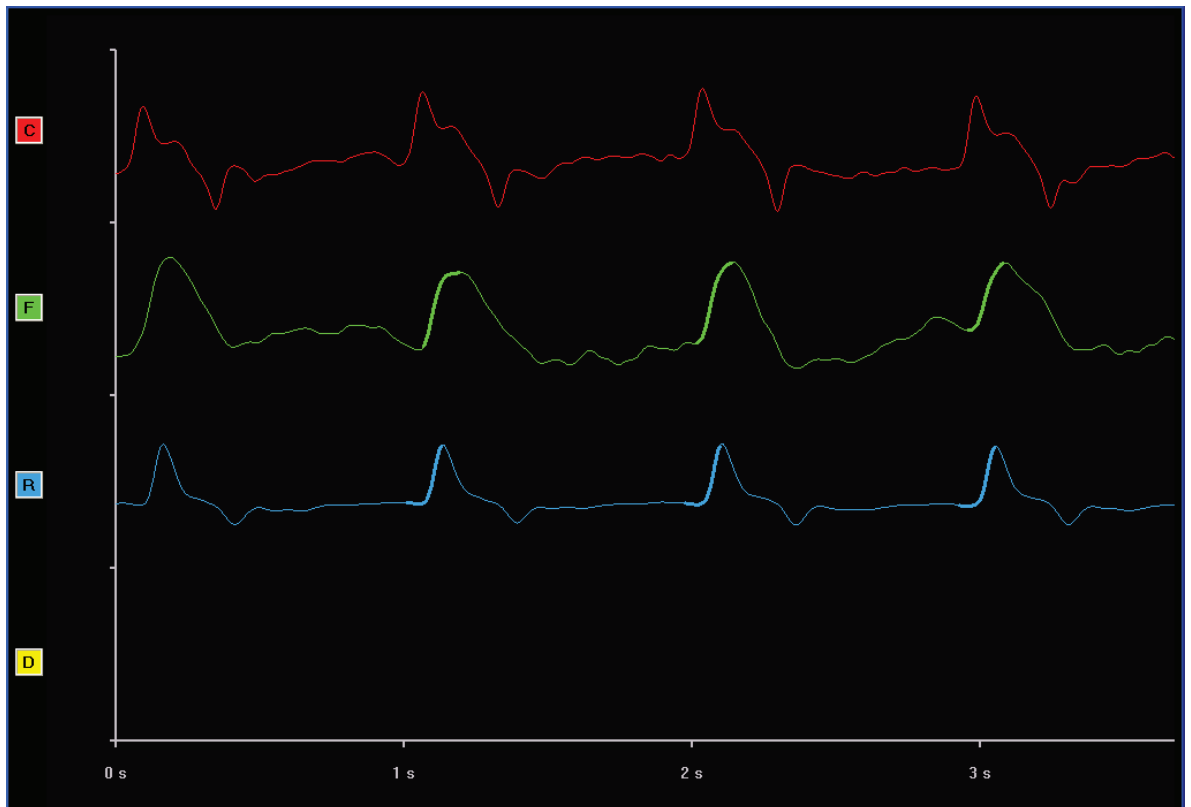


Figura 2: Registro simultâneo das ondas de pulso carotídea (vermelho), femoral (verde) e radial (azul).

5.12 Critérios de diagnóstico das complicações micro e macrovasculares

Doença coronariana: diagnosticada por critérios clínicos ou eletrocardiográficos (Código de Minnesota: 1.1–1.3, 4.1–4.4 or 5.1–5.3) (Prineas *et al.*, 1982), ou por testes de estresse isquêmico positivos;

Doença cerebrovascular: diagnosticada por história e/ou exame físico;

Doença arterial periférica: diagnosticada pelo índice tornozelo - braquial sistólico < 0,9, história e/ou exame físico;

Retinopatia: avaliada por um oftalmologista, sendo consideradas anormalidades na fundoscopia ou angiografia com fluoresceína e/ou tratamento prévio com laser;

Nefropatia: pelo menos 2 taxas de excreção de albumina urinária ≥ 30 mg/24h ou proteinúria ≥ 500 mg/24h ou redução confirmada da taxa de filtração glomerular (clearance de creatinina, pela fórmula de Cockcroft – Gault, ≤ 60 ml/min ou creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL);

Neuropatia periférica: foi verificada por exame clínico (atividades de reflexos profundos de joelhos e tornozelos, sensibilidade tátil dos pés com o monofilamento Semmes-Weinstein 5.07 [10g] e sensibilidade vibratória, utilizando um diapasão com frequência ajustada de 128-Hz). A neuropatia era definida pela presença de pelo menos dois dos seguintes fatores: sintomas, percepção vibratória reduzida, insensibilidade ao monofilamento, e ausência dos reflexos tendinosos.

5.13 Capacidade funcional

A estimativa da capacidade funcional dos pacientes diabéticos foi realizada utilizando-se parte de questionário específico (Hlatky *et al.*, 1989), com perguntas adicionais quando da necessidade de confirmação. A aplicação dos questionários foi feita no ambulatório, no momento de entrada dos pacientes no programa de Diabetes tipo 2 (HUCFF/UFRJ). Para aqueles indivíduos (n=215 pacientes) que não apresentavam nenhum fator impeditivo tais quais: estágio avançado da doença (complicações degenerativas: deficiência visual, comprometimento cardíaco grave, amputação de membros inferiores, problemas ósteo-mio-articulares), problemas na marcha, dentre outros; o teste ergométrico convencional realizado em esteira

ergométrica (protocolo de Bruce) também era aplicado no intuito de se confirmar a estimativa prévia (através do questionário) da capacidade funcional.

5.14 Ergoespirometria

A coleta dos dados dos testes ergoespirométricos foi realizada no Laboratório de Fisiologia do Exercício (Labofise) na Escola de Educação Física e Desportos da Universidade Federal do Rio de Janeiro (EEFD/UFRJ) no período de 10/2008 a 09/2009.

Realizou-se o teste ergoespirométrico e foram reaplicados os questionários para estimativa da capacidade funcional em uma amostra de conveniência (n=50 pacientes). Os pacientes foram contatados no ambulatório (HUCFF/UFRJ) e/ou por telefone após triagem prévia quanto a ausência dos fatores impeditivos citados anteriormente (seção 5.13).

Os pacientes realizaram o teste ergoespirométrico em esteira ergométrica (*Ecafis - EG 700.2*), sendo submetidos aos protocolos de Balke modificado ou Naughton (Anexo 4) (Marins e Giannichi, 2003), de acordo com o nível de condicionamento e/ou adaptação ao ergômetro em verificação prévia realizada pelos avaliadores. Esta verificação prévia consistia de um período de no máximo 5 minutos (visando não atrapalhar os resultados do teste do avaliado), onde os avaliadores após explicarem a dinâmica do teste submetiam o avaliado a uma caminhada pré-teste (período de aquecimento e adaptação), onde testavam a resposta do avaliado às condições que o mesmo encontraria durante o teste. Os pacientes que apresentavam maior dificuldade realizavam o teste sob o protocolo de Naughton e os demais sob o protocolo de Balke modificado.

Durante o teste foram medidas diversas variáveis ventilatórias com o ergoespirômetro VO2000 (*MedGraphics, USA*), ciclo a ciclo. Os parâmetros eletrocardiográficos (*ErgoPc Elite 3.3, Micromed, Brasil*) foram registrados e acompanhados durante todo o período de teste e a pressão arterial a cada 02 minutos.

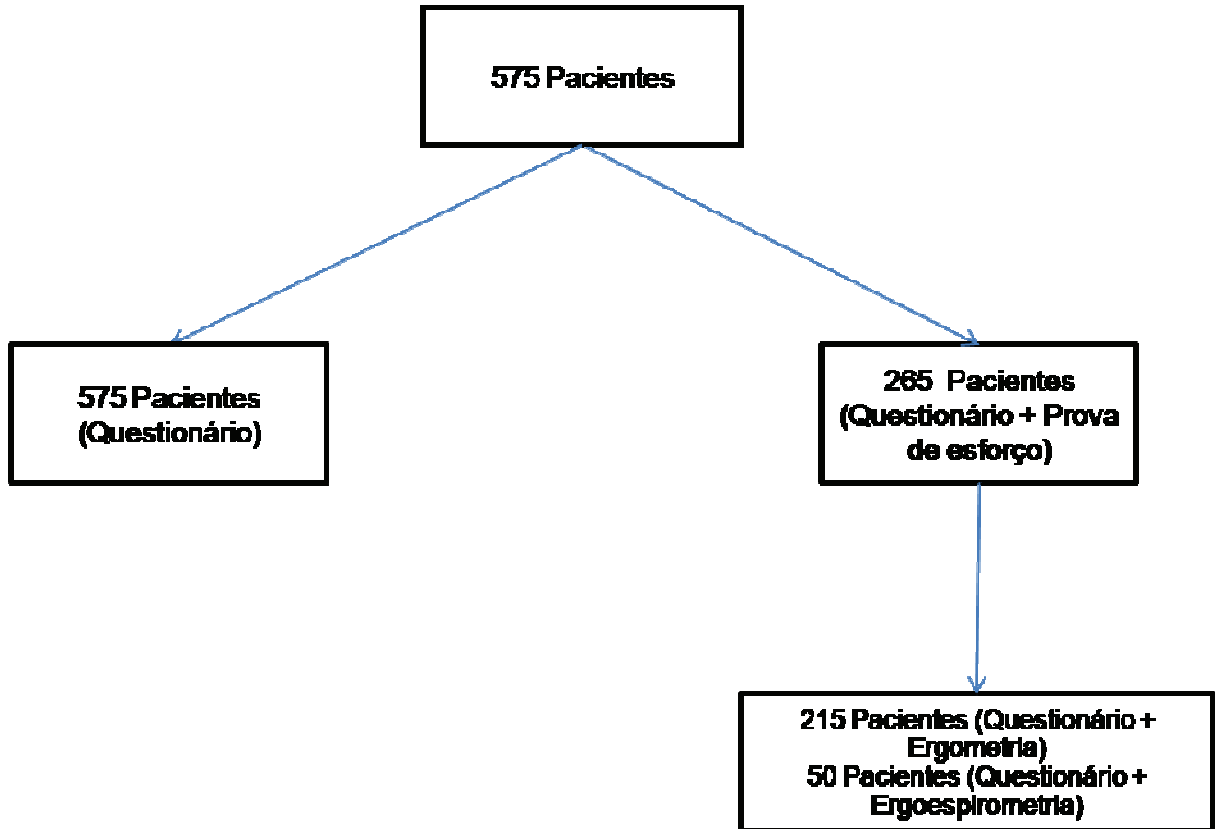


Figura 3 – Esquema da verificação da capacidade funcional.

5.15 Categorização dos grupos

Para análise dos parâmetros avaliados, após aplicação dos questionários, os pacientes foram divididos em três grupos categorizados, sendo estes:

Grupo 1: indivíduos com capacidade funcional abaixo de 4 mets, sendo este grupo denominado *baixa* capacidade funcional;

Grupo 2: indivíduos com capacidade funcional entre 4 e 7 mets, sendo este grupo denominado *moderada* capacidade funcional;

Grupo 3: indivíduos com capacidade funcional acima de 7 mets, sendo este grupo denominado *alta* capacidade funcional.

5.16 Análise estatística dos dados

Para a análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 13.0. Os dados foram organizados em tabelas e gráficos, sendo apresentados como média \pm desvio padrão (distribuição normal) e, mediana e intervalo interquartil (distribuição assimétrica). A concordância da capacidade funcional estimada com a capacidade funcional medida foi verificada a partir do coeficiente kappa ponderado (Landis e Koch, 1977). Foram aplicados os testes Anova *One-way*, Kruskal-Wallis ou χ^2 para as comparações entre os grupos. O teste post-hoc de Bonferroni (ou teste χ^2 com correção de Bonferroni) foi utilizado para as comparações múltiplas entre os grupos, tendo como referência o grupo de baixa capacidade funcional. A associação independente dos níveis de condicionamento (capacidade funcional) com as variáveis de interesse (proteína C-reativa, variáveis da MAPA e rigidez aórtica) foi analisada por uma regressão logística multivariada, primeiro sem ajustes e depois com ajustes para as potenciais variáveis de confundimento (idade; sexo; IMC; tempo de diabetes; hipertensão e tratamento hipertensivo - número e categoria de medicamentos utilizados; dislipidemia; presença de complicações micro e macrovasculares, hemoglobina glicada; presença de hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica no ecocardiograma).

Foram feitas duas análises diferentes: a primeira com os grupos de moderada e alta capacidade funcional juntos e, a segunda somente com o grupo de alta capacidade funcional (tendo como referência o grupo de baixa capacidade funcional). Os resultados foram expressos pela razão de chances com intervalo de confiança de 95%. O nível de significância adotado foi igual a $p \leq 0,05$.

6 Resultados

Dos 50 pacientes que foram submetidos ao teste ergoespirométrico para avaliação da capacidade funcional 11 pacientes (22%) foram classificados com regular capacidade funcional, 15 pacientes (30%) com fraca capacidade funcional, 23 (46%) muito fraca capacidade funcional e apenas 1 paciente (2%) com boa capacidade funcional.

O nível de concordância entre a capacidade funcional estimada por questionário específico e a análise pela ergoespirometria foi substancial com um *kappa* ponderado de 0,63 (Tabela 1). A partir da análise dos questionários, dos 575 pacientes da amostra, 184 pacientes (32%) apresentavam baixa capacidade funcional, 221 pacientes (38%) com moderada capacidade funcional e 170 pacientes (30%) com alta capacidade funcional. As características dos três grupos estão apresentadas nas Tabelas 2 e 3.

As maiores diferenças encontradas foram entre os grupos de baixa e alta capacidade funcional, tendo o grupo com moderada capacidade funcional apresentado valores intermediários. Os pacientes com moderada e alta capacidade funcional eram mais jovens, geralmente homens, menos obesos e com menor tempo de doença. Eles apresentavam menor prevalência de complicações degenerativas e hipertensão arterial, usavam menos frequentemente insulina e um número menor de medicamentos anti-hipertensivos do que os pacientes com menor capacidade funcional.

Tabela 1 – Análise de concordância questionários e testes ergoespirométricos

| | Categorias | Questionário | | | Total |
|------------------|------------|--------------|-----|----|-------|
| | | <4 | 4-7 | >7 | |
| Ergoespirometria | <4 | 8 | 9 | 0 | 17 |
| | 4-7 | 0 | 19 | 5 | 24 |
| | >7 | 0 | 0 | 9 | 9 |
| Total | | 8 | 28 | 14 | 50 |

Kappa = 0,63

Tabela 2 - Caracterização dos pacientes de acordo com a capacidade funcional.

| Variáveis | CAPACIDADE FUNCIONAL | | | p-valor |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------|
| | Baixa capacidade funcional (n=184) | Moderada capacidade funcional (n=221) | Alta capacidade funcional (n=170) | |
| Características Antropométricas | | | | |
| Idade (anos) | 62,4 (± 9,7) | 60,5 (± 8,9) | 58,3 (± 9,6) * | <0,001 |
| Sexo masculino (%) | 33,2 | 33,0 | 49,4 † | 0,001 |
| Circunferência abdominal (cm) | 104,6 (± 11,8) | 101,1 (± 11,1) † | 101,1 (± 9,8) † | 0,002 |
| Índice de massa corporal IMC (kg/m ²) | 30,4 (± 5,4) | 29,2 (± 5,0) ‡ | 29,1 (± 3,9) ‡ | 0,015 |
| Tabagismo (%) | | | | 0,820 |
| Nunca | 57,6 | 52,0 | 54,7 | |
| Atual | 7,1 | 6,8 | 6,5 | |
| Prévio | 35,3 | 41,2 | 38,3 | |

Os valores são médias (desvios-padrão) para os dados contínuos com distribuição normal e proporções para as variáveis categóricas. Os valores de p são para a comparação entre todos os subgrupos (por ANOVA, Kruskal-Wallis ou teste χ^2). * p<0,001; † p<0,01; ‡ p<0,05 são para comparações *post-hoc* com o teste de Bonferroni's com a categoria baixa capacidade funcional como referência.

Tabela 3- Características clínicas dos pacientes do estudo de acordo com a capacidade funcional

| Variáveis | Capacidade Funcional | | | p-valor |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------|
| | Baixa capacidade funcional (n=184) | Moderada capacidade funcional (n=221) | Alta capacidade funcional (n=170) | |
| Duração da doença (anos) | 11,7 (± 8,4) | 9,2 (± 8,1) † | 9,2 (± 8,3) † | 0,001 |
| Tratamento do diabetes (%) | | | | |
| Metformin | 83,7 | 88,7 | 84,7 | 0,31 |
| Sulfonilureas | 44,6 | 39,4 | 50,0 | 0,11 |
| Insulina | 56,0 | 44,8 | 42,9 ‡ | 0,025 |
| Hipertensão Arterial (%) | 91,3 | 87,3 | 79,4 † | 0,004 |
| Número de drogas antihipertensivas em uso | 2,8 (± 1,3) | 2,5 (± 1,3) | 2,1 (± 1,4) * | <0,001 |
| Complicações macrovasculares (%) | | | | |
| Doença arterial coronariana | 26,6 | 11,3 * | 12,4 † | <0,001 |
| Doença cerebrovascular | 17,9 | 9,5 † | 2,4 * | <0,001 |
| Doença arterial periférica | 29,9 | 14,9 * | 7,1 * | <0,001 |
| Complicações microvasculares(%) | | | | |
| Retinopatia | 43,0 | 30,2 ‡ | 29,8 ‡ | 0,012 |
| Nefropatia | 37,4 | 32,6 | 23,7 ‡ | 0,020 |
| Neuropatia periférica | 40,8 | 27,6 † | 21,2 * | <0,001 |
| Disautonomia cardiovascular | 17,0 | 14,5 | 17,2 | 0,74 |
| Dislipidemia | 87,4 | 86,9 | 88,2 | 0,92 |

Os valores são médias (desvios-padrão) para os dados contínuos com distribuição normal e proporções para as variáveis categóricas. Os valores de p são para a comparação entre todos os subgrupos (por ANOVA, Kruskal-Wallis ou teste χ^2). * p<0,001; † p<0,01; ‡ p<0,05 são para comparações post-hoc com o teste de Bonferroni's com a categoria baixa capacidade funcional como referência.

Pacientes com moderada e alta capacidade funcional apresentavam valores absolutos mais baixos de proteína C reativa e médias de hemoglobina glicada no primeiro ano de acompanhamento (Tabela 4, Gráficos 1 e 2). As pressões sistólica e de pulso de consultório e ambulatorial, especialmente no período noturno, foram menores no grupo de alta capacidade funcional, e eles também apresentavam maior prevalência de pressão arterial controlada e padrão *dipper* normal (Tabela 5 e Gráficos 3 e 4). Eles apresentavam menores valores para a massa ventricular esquerda indexada a altura e velocidade de onda de pulso aórtica, assim como, menor prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e de rigidez arterial aórtica aumentada (velocidade de onda de pulso $> 12\text{m/s}$) (Tabela 6 e Gráfico 5).

TABELA 4- Características laboratoriais dos pacientes do estudo de acordo com a capacidade funcional

| Variáveis laboratoriais | Baixa capacidade funcional (n=184) | Moderada capacidade funcional (n=221) | Alta capacidade funcional (n=170) | p-valor |
|---|---|--|--|----------------|
| Glicemia-jejum (mg/dl) | 164(± 68) | 157(± 67) | 152(± 27) | 0,23 |
| Hemoglobina glicada(%) | 8,0(± 1,9) | 8,0(± 1,9) | 7,7(± 1,6) | 0,12 |
| Média da hemoglobina glicada (1º ano de acompanhamento) (%) | 7,9(± 1,6) | 7,7(± 1,5) | 7,4(± 1,3) | 0,017 |
| Colesterol (mg/dl) | 195(± 46) | 199(± 46) | 198(± 47) | 0,74 |
| HDL-colesterol (mg/dl) | 41(± 11) | 43(±12) | 43(± 12) | 0,23 |
| Triglicerídeos (mg/dl) | 146(100-220) | 145(96-208) | 134(96-200) | 0,58 |
| Leucócitos (x10 ⁹ /L) | 7,5(± 2,2) | 7,4(± 2,1) | 7,0(± 2,0) | 0,059 |
| Proteína C-reativa(mg/L) | 3,9 (1,6-7,7) | 2,5 (1,1-5,9)‡ | 2,3 (0,9-5,2)† | 0,002 |
| Proteína C-reativa >3.0 mg/L (%) | 59,6 | 45,3 ‡ | 40,1 * | 0,001 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,95 (±0,32) | 0,87(±0,25)† | 0,88(±0,25)‡ | 0,010 |
| Microalbuminuria (mg/24h) | 14,9 (7,3-50,7) | 13,8 (7,2-44,7) | 12,6 (7,1-27,7) | 0,13 |
| Clearence de creatinina (ml/min/1.73m ²) | 80 (± 37) | 93 (± 38) † | 96 (± 43) * | <0,001 |

Os valores são médias (desvios-padrão) para os dados contínuos com distribuição normal, medianas (faixa interquartil) para as variáveis contínuas com distribuição assimétrica e proporções para as variáveis categóricas. Os valores de p são para a comparação entre todos os subgrupos (por ANOVA, Kruskal-Wallis ou teste χ^2). * p<0,001; † p<0,01; ‡ p<0,05 são para comparações *post-hoc* com o teste de Bonferroni's com a categoria baixa capacidade funcional como referência.

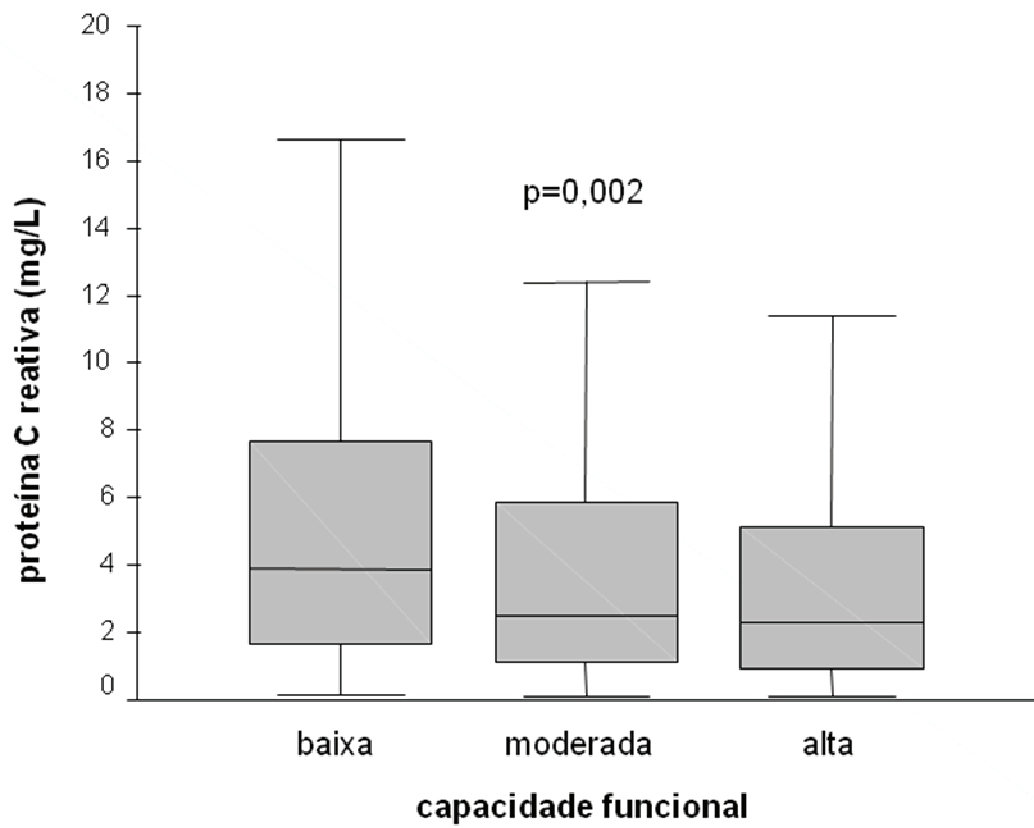


Gráfico 1: Distribuição dos valores de proteína C reativa de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional. Os dados estão expostos com gráfico do tipo Box-Plot, sendo os valores apresentados a mediana e intervalo interquartil.

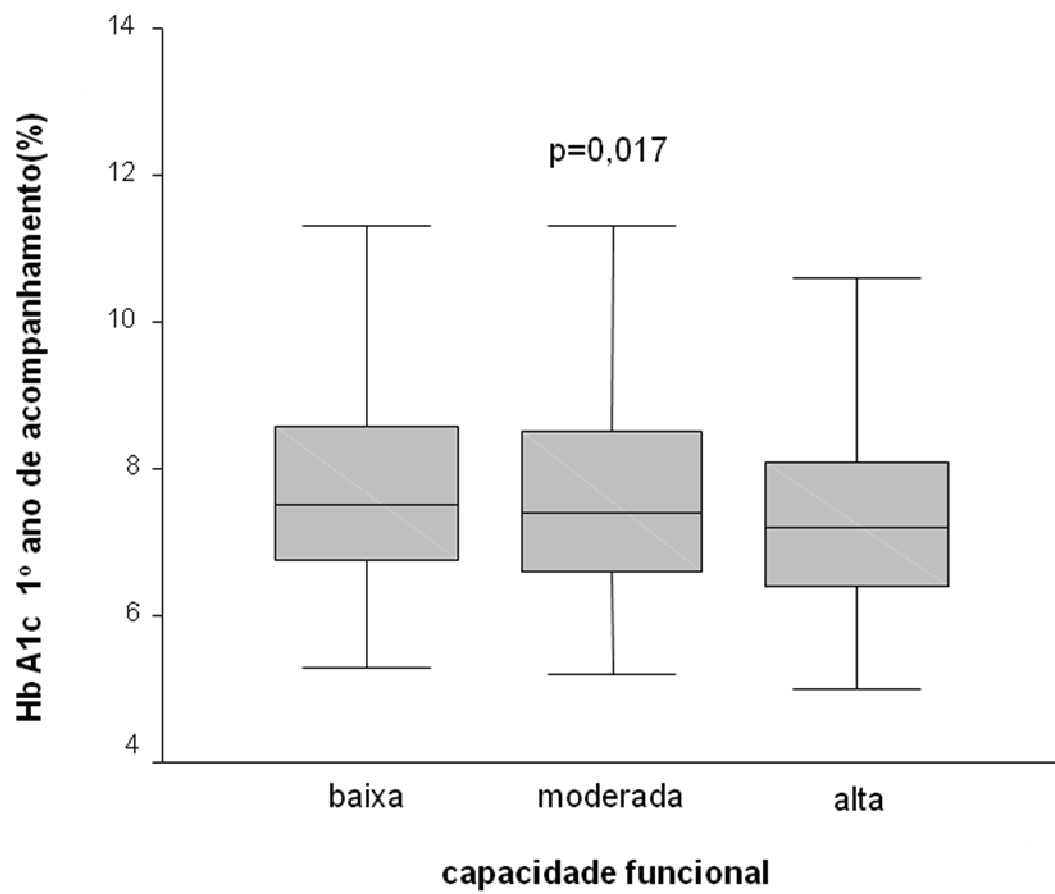


Gráfico 2: Distribuição dos valores de média de hemoglobina glicada no 1º ano de acompanhamento, de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional. Os dados estão expostos com gráfico do tipo Box-Plot, sendo os valores apresentados a mediana e intervalo interquartil.

Tabela 5 - Valores das pressões arteriais de consultório e de monitorização ambulatorial da pressão arterial nos pacientes de acordo com a capacidade funcional

| Variáveis | Baixa | Moderada | Alta | p- valor |
|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| | capacidade funcional (n=184) | capacidade funcional (n=221) | capacidade funcional (n=170) | |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | | | | |
| Consultório | 152 (± 26) | 149 (± 25) | 144 (± 22) ‡ | 0,015 |
| Ambulatorial 24-horas | 131 (± 17) | 129 (± 15) | 126 (± 13) ‡ | 0,019 |
| Ambulatorial diurna | 133 (± 17) | 131 (± 16) | 129 (± 13) | 0,11 |
| Ambulatorial noturna | 126 (± 20) | 120 (± 17) ‡ | 117 (± 15) * | <0,001 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | | | | |
| Consultório | 85 (± 14) | 85 (± 14) | 84 (± 12) | 0,54 |
| Ambulatorial 24-horas | 73 (± 10) | 74 (± 10) | 74 (± 9) | 0,82 |
| Ambulatorial diurna | 75 (± 11) | 76 (± 10) | 75 (± 10) | 0,78 |
| Ambulatorial noturna | 69 (± 11) | 69 (± 11) | 67 (± 10) | 0,33 |
| Pressão de pulso (mmHg) | | | | |
| Consultório | 67 (± 21) | 64 (± 20) | 60 (± 18) † | 0,009 |
| Ambulatorial 24-horas | 58 (± 11) | 54 (± 10) † | 53 (± 9) * | <0,001 |
| Ambulatorial diurna | 57 (± 11) | 56 (± 11) | 53 (± 9) † | 0,002 |
| Ambulatorial noturna | 57 (± 12) | 52 (± 11) * | 50 (± 10) * | <0,001 |
| PA consultório <140/90 mmHg (%) | 29,9 | 37,6 | 38,8 | 0,15 |
| PA 24-horas <130/80 mmHg (%) | 52,4 | 52,9 | 58,2 | 0,49 |
| PA noturna <120/70 mmHg (%) | 38,2 | 49,0 † | 63,9 * | <0,001 |
| Padrão dipper (%) | 29,4 | 44,7 * | 51,3 * | <0,001 |

Os valores são médias (desvios-padrão) para os dados contínuos e proporções para as variáveis categóricas. Os valores de p são para a comparação entre todos os subgrupos (por ANOVA, Kruskal-Wallis ou teste χ^2). * p<0,001; † p<0,01; ‡ p<0,05 são para comparações *post-hoc* com o teste de Bonferroni's com a categoria baixa capacidade funcional como referência. PA- Pressão arterial.

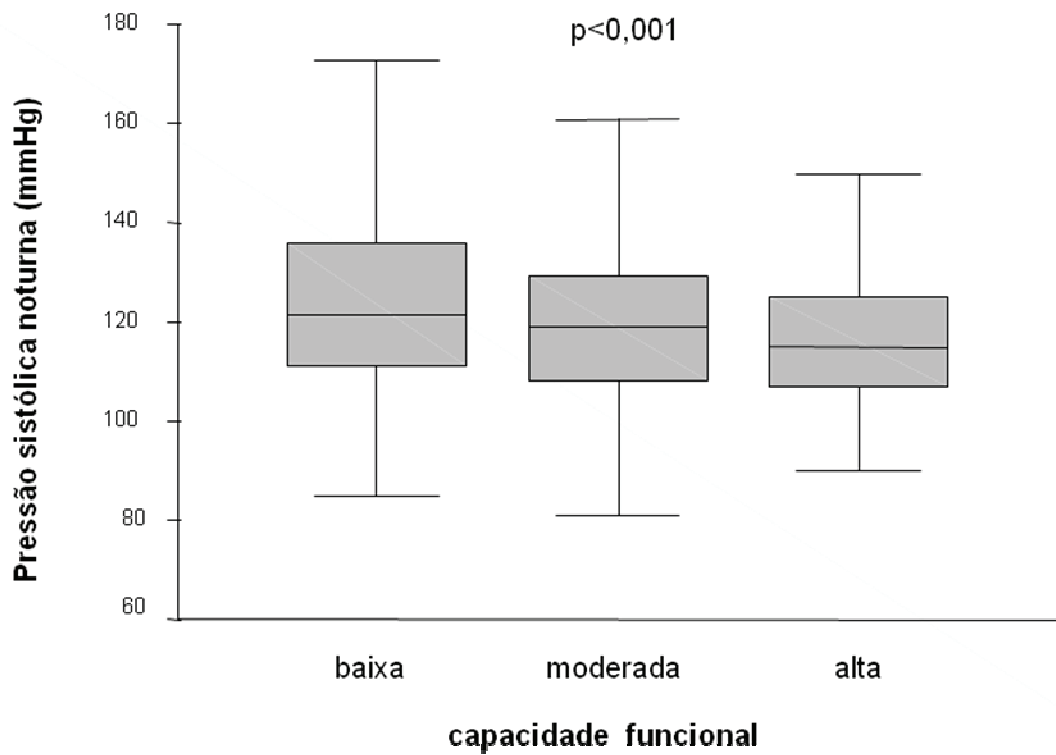


Gráfico 3: Pressão arterial sistólica noturna (MAPA) de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional. Os dados estão expostos com gráfico do tipo Box-Plot, sendo os valores apresentados a mediana e intervalo interquartil.

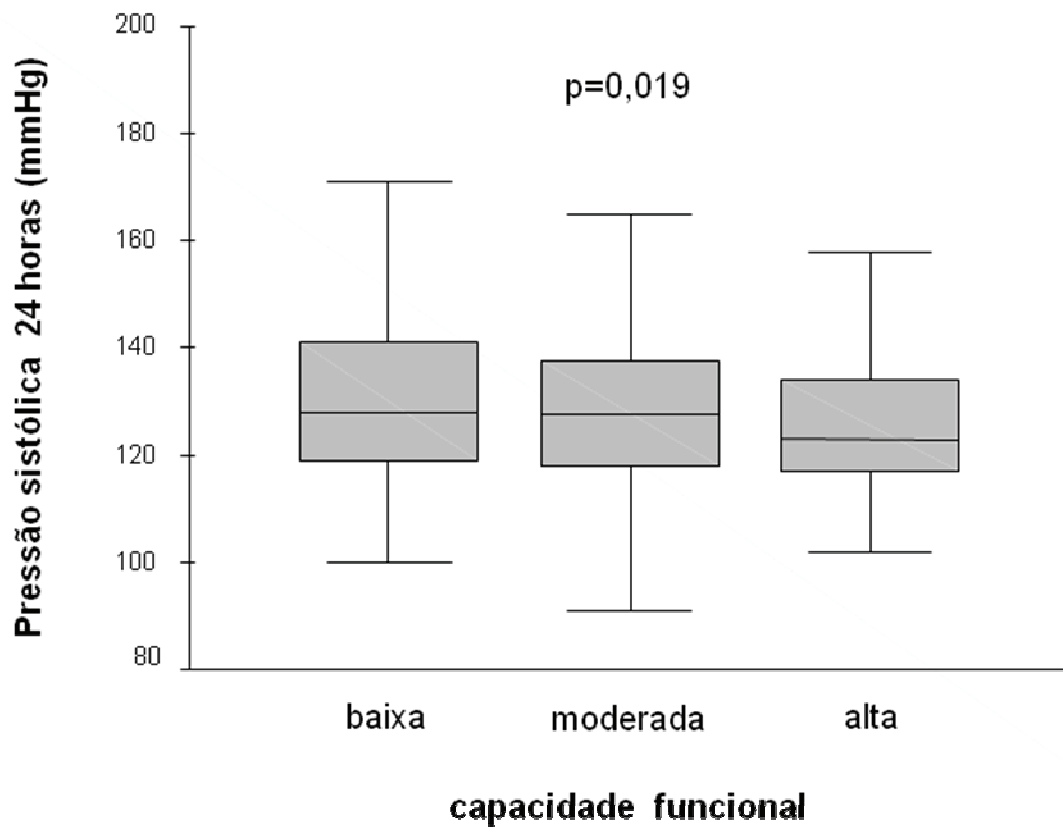


Gráfico 4: Pressão arterial sistólica das 24h (MAPA) de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional. Os dados estão expostos com gráfico do tipo Box-Plot, sendo os valores apresentados a mediana e intervalo interquartil.

Tabela 6: Variáveis de rigidez aórtica e ecocardiográficas, nos pacientes de acordo com a capacidade funcional

| Variáveis | Baixa | Moderada | Alta | p-valor |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|
| | capacidade funcional (n=184) | capacidade funcional (n=221) | capacidade funcional (n=170) | |
| Rigidez aórtica | | | | |
| Velocidade de onda de pulso aórtica (m/s) | 11,4 (± 2,2) | 11,0 (± 2,5) | 10,7 (± 2,4) ‡ | 0,019 |
| Velocidade de onda de pulso aórtica >12 m/s (%) | 41,8 | 28,7 † | 18,0 * | <0,001 |
| Dados ecocardiográficos | | | | |
| IMVE (g/m ^{2.7}) | 65,3 (± 22,4) | 57,5 (± 19,8) * | 57,2 (± 20,6) * | <0,001 |
| Hipertrofia ventricular esquerda (%) | 81,8 | 68,9 † | 69,9 † | 0,008 |
| Enchimento ventricular esquerdo anormal (%) | 84,1 | 80,4 | 76,2 | 0,19 |

Os valores são médias (desvios-padrão) para os dados contínuos com distribuição normal e proporções para as variáveis categóricas. Os valores de p são para a comparação entre todos os subgrupos (por ANOVA, Kruskal-Wallis ou teste χ^2). * p<0,001; † p<0,01; ‡ p<0,05 são para comparações post-hoc com o teste de Bonferroni's com a categoria baixa capacidade funcional como referência. IMVE=massa ventricular esquerda indexada à altura. Hipertrofia ventricular esquerda foi definida como a massa ventricular esquerda indexada à altura >44 g/m^{2.7} no sexo feminino e >48 g/m^{2.7} no sexo masculino.

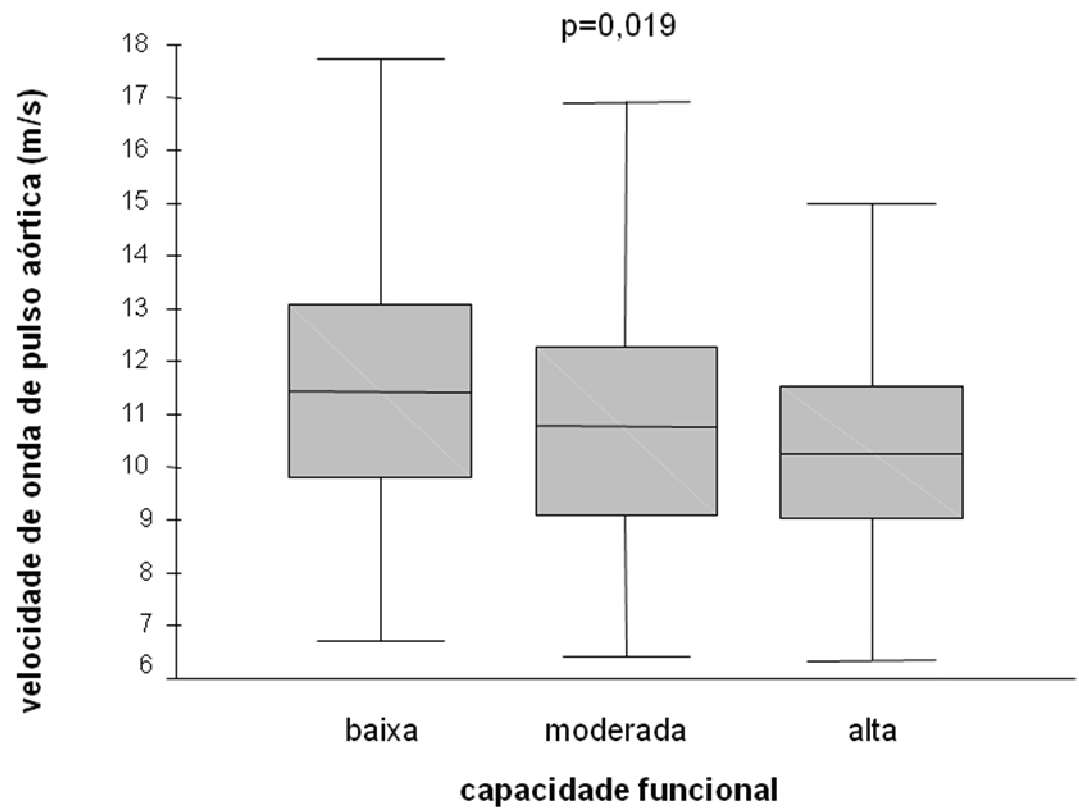


Gráfico 5: Distribuição dos valores de velocidade de onda de pulso aórtica (VOP) de acordo com os 3 níveis de capacidade funcional. Os dados estão expostos com gráfico do tipo Box-Plot, sendo os valores apresentados a mediana e intervalo interquartil.

Os resultados da regressão logística multivariada estão nas Tabelas 7 e 8. Na análise multivariada para moderada/alta intensidade vs baixa capacidade funcional (Tabela 7), após os ajustes estatísticos, um padrão *dipper* normal, um bom controle pressórico noturno e baixa proteína C reativa (<3 mg/L) foram independentemente associados com uma melhor capacidade funcional, enquanto que um decréscimo na rigidez arterial apresentou tendência a significância.

Tabela 7: Resultados da regressão logística das associações independentes entre moderada/alta capacidade funcional (versus o grupo de baixa capacidade funcional) e os parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial, marcadores inflamatórios e rigidez aórtica.

| Variáveis | Não-ajustado | | Ajuste multivariado * | |
|--|---------------------|---------|-----------------------|---------|
| | RC (IC 95%) | p-valor | RC (IC 95%) | p-valor |
| Parâmetros da MAPA | | | | |
| PA noturna <120/70 mmHg | 1,99 (1,37-2,91) | <0,001 | 1,64 (1,08-2,50) | 0,022 |
| Padrão <i>dipper</i> (vs. não- <i>dipper</i>) | 2,16 (1,45-3,22) | <0,001 | 1,77 (1,15-2,73) | 0,010 |
| Marcadores inflamatórios | | | | |
| Proteína C-reativa <3.0 mg/L | 1,86 (1,26-2,74) | 0,002 | 1,88 (1,22-2,90) | 0,004 |
| Rigidez aórtica | | | | |
| Velocidade de onda de pulso aórtica <12 m/s | 2,22 (1,49-3,32) | <0,001 | 1,58 (0,94-2,54) | 0,085 |

* Ajustado para idade, sexo, índice de massa corporal, duração do diabetes, hipertensão arterial e tratamento anti-hipertensivo atual (número e classe de drogas anti-hipertensivas em uso), dislipidemia e uso de estatina, presença de complicações macro e microvasculares, hemoglobina glicosilada sérica, presença de disfunção diastólica e hipertrofia ventricular esquerda no ecocardiograma. A análise da rigidez aórtica foi também ajustada para a pressão arterial e a frequência cardíaca obtidas durante a medida da velocidade de onda de pulso. RC= razão de chances; IC 95%:=intervalo de confiança de 95%; MAPA=monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Por outro lado, na análise do grupo de alta capacidade funcional vs o grupo de baixa capacidade funcional (Tabela 8), os quatro marcadores de risco cardiovascular foram independentemente associados com melhor capacidade funcional, após todos os ajustes para as possíveis variáveis de confundimento. Nesta análise, os pacientes com melhor capacidade funcional tinham quase três vezes mais chance de ter um melhor controle da pressão arterial noturna, e mais de duas vezes a chance de ter um padrão *dipper* normal, baixa proteína C reativa e rigidez aórtica normal.

Tabela 8: Resultados da regressão logística para associações independentes entre alta capacidade funcional (versus o grupo de baixa capacidade funcional) e os parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial, marcadores inflamatórios e rigidez aórtica.

| Variáveis | Não-ajustado | | Ajuste multivariado | |
|--|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | RC (IC 95%) | p-valor | RC (IC 95%) | p-valor |
| Parâmetros da MAPA | | | | |
| PA noturna <120/70 mmHg | 2,73 (1,73-4,29) | <0,001 | 2,84 (1,65-4,89) | <0,001 |
| Padrão dipper (vs. não-dipper) | 2,52 (1,59-4,01) | <0,001 | 2,39 (1,38-4,14) | 0,002 |
| Marcadores inflamatórios | | | | |
| Proteína C-reativa <3.0 mg/L | 2,12 (1,33-3,37) | 0,001 | 2,30 (1,31-4,03) | 0,004 |
| Rigidez aórtica | | | | |
| Velocidade de onda de pulso aórtica <12m/s | 3,15 (1,88-5,29) | <0,001 | 2,15 (1,11-4,17) | 0,023 |

* Ajustado para as mesmas variáveis da Tabela 6. Abreviações: RC: razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.

7 Discussão

Este estudo procurou investigar em um grupo de diabéticos tipo 2 a relação entre a capacidade funcional, avaliado por questionário e por teste padrão em esteira, e quatro marcadores de risco cardiovascular menos tradicionais: parâmetros da pressão arterial de ambulatório (níveis pressóricos noturnos e padrão *dipper*), rigidez aórtica e proteína C reativa.

O estudo demonstrou que pacientes diabéticos tipo 2 com moderada e alta capacidade funcional possuem um melhor perfil cardiovascular quando comparados a pacientes com baixa capacidade funcional, e mais importante, é que esta relação é independente de condições que podem impactar a capacidade de exercício, tais quais idade, gênero, obesidade, tabagismo, tempo de diabetes, presença de complicações micro e macrovasculares, uso de medicamentos anti-hipertensivos e estatinas, e disfunção diastólica ventricular esquerda.

Apesar dos tradicionais fatores de risco cardiovascular (hipertensão, dislipidemia, tabagismo e histórico familiar de doença cardiovascular) (Wei *et al.*, 2000) estarem associados com um aumento da prevalência de doença cardiovascular, estes não explicam por completo os eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos tipo 2 (Clair e Ballantyne, 2007). Outros fatores de risco cardiovascular menos tradicionais também podem contribuir de forma negativa para a patogênese da aterosclerose e conseqüentemente com o aumento do risco cardiovascular nestes pacientes (Schulze *et al.*, 2004; Hernandez *et al.*, 2005).

Evidências apontam que o desenvolvimento de placas ateroscleróticas está associado a um processo inflamatório (Tracy, 1997; Alexander, 1994), e que a medida desta inflamação possui valor preditivo na determinação do risco de futuros eventos trombóticos. Dentre os marcadores inflamatórios está a proteína C reativa. No presente estudo, demonstrou-se que existe uma associação independente e inversa entre o nível de condicionamento físico e os níveis de proteína C reativa. Este achado está em concordância com as relações descritas entre a proteína C reativa e o nível de condicionamento em populações multiétnicas (Geffken *et al.*, 2001). Além disso, estudos com pacientes diabéticos tipo 2 corroboram estes achados. Em estudo de McGavock *et al.* (2004), realizado com 28 mulheres diabéticas, observou-se uma relação inversa entre condicionamento físico e proteína C reativa; já em estudo realizado por Jae *et al.* (2008) com 425 homens diabéticos

tipo 2 encontrou-se em uma regressão linear multivariada com a proteína C reativa como variável dependente, uma relação inversa com o consumo máximo de oxigênio, e uma relação direta com o percentual de gordura corporal, pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca. Além destes, outros estudos com pacientes diabéticos demonstraram reduções nos níveis da proteína C reativa em subgrupos que foram submetidos a intervenções com exercício (Kadoglou *et al.*, 2007; Oberbach *et al.*, 2006).

Embora na literatura esteja bem estabelecido que pacientes diabéticos tipo 2 apresentem maiores níveis de proteína C reativa (Ford, 1999; Aronson *et al.*, 2004), o seu valor prognóstico, independente de outros fatores clássicos de risco cardiovascular, ainda é questionável. Em um estudo de Bruno *et al.* (2009) com 2381 pacientes diabéticos tipo 2, o valor prognóstico da proteína C reativa, como preditor de mortalidade em 5 anos de acompanhamento, demonstrou-se limitado do ponto de vista clínico, após ajuste para outros determinantes clássicos como microalbuminúria, hipertensão arterial e dislipidemia.

Por conta disto, acreditamos que dada a alta prevalência de doença aterosclerótica manifesta em nossa população, a proteína C reativa já não teria tanta utilidade como marcador de doença aterosclerótica sub-clínica, como a velocidade de onda de pulso (VOP).

Nós encontramos que pacientes com alta capacidade funcional apresentam menor rigidez aórtica medida pela velocidade de onda de pulso (VOP) carótida-femoral, quando comparados aqueles com baixa capacidade funcional. Este achado adiciona aumento significativo de risco cardiovascular para os pacientes com baixa capacidade funcional, uma vez que tem sido demonstrado que o aumento da rigidez aórtica é preditor de maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos (Cruickshank *et al.*, 2002), apesar da relação entre condicionamento cárdiorrespiratório e rigidez aórtica ainda não ter sido consistentemente demonstrada (McGavock *et al.*, 2004).

Acredita-se que a rigidez arterial aumentada esteja relacionada com alterações quantitativas e qualitativas na elastina e colágeno da parede vascular (Laurent e Boutouyrie, 2007; Laurent *et al.*, 2006). Há evidências que sugerem que tais alterações sejam causadas por estresse oxidativo, inflamação crônica e disfunção endotelial, incluindo aquelas provocadas pela hiperglicemia a longo prazo e, conseqüentemente, pela formação dos produtos finais da glicação avançada.

O diabetes tem sido apontado por acelerar a rigidez arterial associada a idade, principalmente através da glicação não-enzimática (Cameron *et al.*, 2003), que permite o acúmulo de ligações cruzadas de colágeno que resultam em aumento da rigidez arterial (Lakatta e Levy, 2003). Há a hipótese de que o estiramento pulsátil das fibras de colágeno durante o exercício poderia quebrar as fibras de colágeno o que resultaria em um decréscimo da rigidez arterial (Cencetti *et al.*, 1999). Entretanto, o impacto do exercício aeróbico na rigidez arterial em pacientes diabéticos ainda é incerto. Um estudo de 3 meses realizado com 36 diabéticos idosos distribuídos de forma aleatória em dois grupos, exercício aeróbico e exercício anaeróbico, demonstrou uma redução na rigidez arterial no grupo que foi submetido a intervenção com o exercício aeróbico (Madden *et al.*, 2009). Por outro lado, Loimaala *et al.* (2009) em um estudo realizado com 50 pacientes distribuídos aleatoriamente em dois grupos, treinamento e tratamento padrão, não observou nenhuma mudança na rigidez arterial após 24 meses de intervenção com exercício.

Outra correlação interessante é o sedentarismo associado com rigidez arterial elevada. A prevalência do sedentarismo na nossa população total é elevada; mais de 70 % dos indivíduos relataram a ausência de atividade física por, pelo menos, 150 minutos por semana. Mesmo assim, o sedentarismo correlacionou-se de forma independente com a rigidez arterial (Cardoso *et al.*, 2009) Em um estudo com 364 indivíduos jovens, a capacidade funcional cardiopulmonar associou-se de forma inversa e independente com a rigidez arterial, mesmo após ajuste para a presença de síndrome metabólica (Ferreira *et al.*, 2005).

Em outro estudo, com 405 pacientes jovens, a capacidade cardiopulmonar, do mesmo modo, se associou de forma inversa com a rigidez vascular, avaliada pela VOP aórtica (Boreham *et al.*, 2004). Também foi encontrado que uma prática menos intensa de exercícios físicos também foi um determinante na VOP aórtica elevada, principalmente em homens. Admite-se que durante o exercício, o fluxo sanguíneo aumenta, levando a uma maior força intraluminal, que estimula a liberação de fatores vasodilatadores como óxido nítrico e prostaciclina pelo endotélio. Além disso, a proporção de elastina e colágeno na parede vascular é afetada favoravelmente com o exercício, permitindo a manutenção das propriedades mais elásticas do leito arterial (Boreham *et al.*, 2004).

A maioria dos estudos tem demonstrado que a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é um melhor preditor de morbi-mortalidade do que a

pressão arterial de consultório (Fagard e Celis, 2004). Esta afirmativa possivelmente se deve ao fato da MAPA estar mais intimamente associada aos danos de órgãos-alvo, do que as medidas feitas em consultório (Verdecchia, 2000; Mancia e Parati, 2000; Hansen *et al.*, 2006).

Esta importância prognóstica tem sido bastante relatada em populações de pacientes hipertensos (Fagard e Celis, 2004; Dolan *et al.*, 2005; Ben-Dov *et al.*, 2007), entretanto existe uma lacuna importante na literatura no que diz respeito ao valor da MAPA para melhorar a predição de mortalidade em pessoas com diabetes mellitus (Palmas *et al.*, 2009).

O comportamento da pressão arterial em indivíduos saudáveis segue um padrão de características circadianas com um decréscimo noturno entre 10 e 20% seguido de um aumento logo pela manhã. Esta queda noturna da pressão arterial provavelmente é causada principalmente por uma redução da atividade simpática, resultando em dilatação venosa, translocação do sangue para a periferia, e diminuição do retorno venoso (Somers *et al.*, 1993). Entretanto, este padrão normal nem sempre é observado e a identificação do mesmo é de significância clínica e prognóstica para o risco de morte (Steendijk, 2006; Ohkubo *et al.*, 1997).

No presente estudo, observou-se uma associação independente entre a alta capacidade funcional e um melhor perfil da monitorização ambulatorial da pressão arterial, tendo os pacientes classificados como alta capacidade funcional apresentado 2,5 mais chance de apresentar um padrão *dipper* (decréscimo noturno PAS \geq 10%) quando comparados aos pacientes de baixa capacidade funcional, o que sugere um melhor prognóstico quanto ao risco cardiovascular.

Os níveis de pressão arterial noturna e o padrão *dipper* têm sido consistentemente demonstrados como melhores preditores de eventos cardiovasculares do que os níveis pressóricos de consultório e diurnos em estudos populacionais (Boggia *et al.*, 2007), e em indivíduos hipertensos (Muxfeldt *et al.*, 2009). Entretanto, em indivíduos diabéticos tipo 2 estas informações são escassas (Eguchi *et al.*, 2008; Mannucci *et al.*, 2006; Nakano *et al.*, 2004). Estudos verificando o valor prognóstico dos parâmetros de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em diabéticos tipo 2 são limitados a populações brancas e japonesas, e possuem algumas limitações metodológicas, tais quais o pequeno tamanho amostral e o número de eventos (Astrup *et al.*, 2007; Eguchi *et al.*, 2008; Mannucci *et al.*, 2006; Nakano *et al.*, 2004), o que prejudica uma análise

multivariada mais abrangente. Por outro lado, em outro estudo com pacientes idosos diabéticos, não foi observada qualquer importância prognóstica das pressões arteriais da MAPA após ajuste multivariado (Palmas *et al.*, 2009).

Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstrou-se que o treinamento aeróbio reduz os níveis pressóricos de consultório e ambulatorial, e que este efeito é mais evidente em indivíduos hipertensos do que nos não-hipertensos (Corneliessen e Fagard, 2005). O mecanismo fisiopatológico envolvido no efeito hipotensivo associado ao exercício parece estar relacionado ao decréscimo da resistência vascular sistêmica, secundário a atenuação do sistema nervoso simpático, e o sistema renina-angiotensina também parece estar envolvido. Um decréscimo na atividade de renina plasmática e da norepinefrina apóiam essa hipótese (Corneliessen e Fagard, 2005). Em um estudo sobre biomarcadores plasmáticos e rigidez arterial (Lieb *et al.*, 2009), a relação aldosterona / renina foi o principal marcador encontrado, correlacionando-se de forma positiva e independente com diversos mecanismos de determinação da rigidez arterial como o índice de aumento e a VOP carótida-femoral. Tal fato evidencia a importância do sistema renina – angiotensina – aldosterona no remodelamento vascular. Uma redução na resistência insulínica e melhora na função endotelial são outros importantes mecanismos que podem contribuir para o efeito favorável do exercício aeróbio nos níveis pressóricos (Higashi *et al.*, 1999).

7.1 Limitações do estudo

Nosso estudo possui algumas limitações. O desenho seccional impossibilita qualquer inferência causal sobre as associações entre a capacidade funcional e os marcadores inflamatórios. Outra limitação é o fato a capacidade funcional ter sido auto-relatado em 54% (n=310) dos pacientes e o mesmo pode ter sido superestimado, já que indivíduos obesos (característica com alta prevalência na amostra) tendem a superestimar sua capacidade para o exercício (Lichtman *et al.*, 1992). Entretanto, o estudo demonstrou uma correlação substancial entre o nível de condicionamento que foi auto-relatado pelos pacientes e o que foi de fato medido de forma direta através da ergoespirometria em um subgrupo de pacientes (n=50). Além disto, estudos sustentam que o condicionamento cárdiorrespiratório pode ser estimado com certa precisão através dos dados clínicos e do nível de condicionamento auto-relatado pelos pacientes (Jurca *et al.*, 2005). Por outro lado, o fato de que o nível de condicionamento pode ter sido superestimado, e alguns pacientes podem ter sido erroneamente classificados como moderada ou alta capacidade funcional, atenuaria a força entre as associações entre os maiores níveis de condicionamento (moderada e alta capacidade funcional) e os marcadores de risco cardiovascular. Conseqüentemente, as relações encontradas no estudo devem ser consideradas estimativas mais conservadoras, e associações verdadeiras devem ser ainda mais consistentes. Por fim, outra limitação do nosso estudo se refere ao fato deste ter sido conduzido em um hospital terciário, cuja média de idade dos pacientes é elevada, a prevalência de complicações micro e macrovasculares é alta, o que caracteriza um alto risco cardiovascular, e com isto nossos achados não poderão ser generalizados para pacientes mais jovens e com diagnóstico de diabetes tipo 2 mais recente.

9 Conclusão

Nosso estudo demonstrou que uma alta capacidade funcional está independentemente associada com os fatores de risco cardiovascular menos tradicionais (parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial - MAPA, rigidez aórtica e proteína C reativa). A força de nossos achados está no fato destas associações serem mantidas mesmo após os ajustes para condições que sabidamente poderiam impactar o nível de condicionamento físico.

De uma maneira geral, os efeitos benéficos combinados do exercício físico no metabolismo e, particularmente nos fatores de risco cardiovascular menos tradicionais citados anteriormente, que aparentemente podem ter influência benéfica na redução da doença aterosclerótica cardiovascular, ainda não estão muito bem esclarecidos e por conta disto, estudos prospectivos futuros se fazem necessários.

10 Referências

Adams PF, Benson, V. Current estimates from National Health Interview Survey, 1991. In: Vital Health Statistics, 1992. Rockville, Maryland, National Institutes of Health. 1993.

Aguiar LGK, Villela NR, Bouskela E. A microcirculação no diabetes: Implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2007; 51: 204-211.

Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. (Editorial). *New England Journal of Medicine*. 1994; 331: 468–469.

American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009; 32: s62-67.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: s11-61.

Araki E, Lipes MA, Patti ME, Bruning JC, Haag B 3rd, Johnson RS, Kahn R. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature*. 1994; 372: 186-90.

Aronson D; Bartha P, Zinder O, Kerner A, Shitman E, Markiewicz W, Brook GJ, Levy Y. Association between fasting glucose and C-reactive protein in middle-aged subjects. *Diabetic Medicine*. 2004; 21: 39-44.

Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kastrup J, Smidt UM, Parving HH. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *Journal of Hypertension*. 2007; 25: 2479-2485.

Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD. Physical activity and cause-specific mortality in men with type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall Study. *Diabetic Medicine*. 2002; 19: 580–588.

Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Journal of American Medical Association*. 2002; 287: 2570-2581.

Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring. *Hypertension*. 2007; 49: 1235–1241.

Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Fisiologia*. 5ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

Bessesen DH. The role of carbohydrates in insulin resistance. *Journal of Nutrition*. 2001; 131: 2782-2786.

Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2001; 33: s379–399.

Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007; 370: 1219-1229.

Boreham CA; Ferreira I, Twisk JW, Gallagher AM, Savage MJ, Murray LJ. Cardiorespiratory fitness, physical activity, and arterial stiffness: the Northern Ireland Young Hearts Project. *Hypertension*. 2004; 44: 721-726.

Borghouts LB, Keizer HA: Exercise and insulin sensitivity: a review. *International Journal of Sports Medicine*. 2000; 21: 1–12.

Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 2000; 1: 47-56.

Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003; 46: 1071–1081.

Bruno G, Fornengo P, Novelli G, Panero F, Perotto M, Segre O, Zucco C, Deambrogio PC, Bargero G, Perin PC. C-reactive protein and 5-year survival in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes*. 2009; 58: 926-933.

Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2133-2138.

Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2009; 205: 472-476.

Carvalho JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2002; 46: 419-425.

Cencetti S, Lagi A, Cipriani M, Fattorini L, Bandinelli G, Bernardi L. Autonomic control of the cerebral circulation during normal and impaired peripheral circulatory control. *Heart*. 1999; 82: 365-72.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Jr Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Jr Wright JT, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-2572.

Choi BCK, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia*. 2001; 44: 1221-1231.

Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, Blair SN. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 83-88.

Cisternas JR. Tratado de fisiologia aplicado à nutrição. São Paulo: Robe Editorial, 2002.

Clair LS, Ballantyne CM. Biological surrogates for enhancing cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*. 2007; 99: s80-88.

Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005; 46: 667-675.

Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance: Evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes*. 2002; 51: 439-442.

- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106: 2085-2090.
- De Angelis L, Millasseau SC, Smith A, Viberti GC, Jones RH, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2004; 44: 67–71.
- De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes - The Verona diabetes study. *Diabetes Care*. 1999; 22: 756–761.
- DeFronzo R, Deibert D, Hendler R, Felig P, Soman V. Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity-onset diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*. 1979; 63: 939-946.
- Devereux RB; Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977; 55: 613–618.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCTRG). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993; 329: 977-986.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension*. 2005; 46: 156–161.
- Dunlop DD, Semanik P, Song J, Manheim LM, Shih V, Chang RW. Risk factors for functional decline in older adults with arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52: 1274–1282.
- Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *American Journal of Hypertension*. 2008; 21: 443-50.
- Ellis SE, Elasy TA, Sigal RJ, Boule NG, Kenny G. Exercise and glycemic control in diabetes. *JAMA*. 2001; 286: 2941–2942.

Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *Journal of Hypertension*. 2004; 22: 1663–1666.

Ferraninni E, Galvan AQ, Gastaldelli A, Camastra S, Sironi AM, Toschi E, Baldi S, Frascerra S, Monzani F, Antonelli A, Nannipieri M, Mari A, Seghieri G; Natali A. Insulin: new roles for an ancient hormone. *European Journal of Clinical Investigation*. 1999; 29: 842-852.

Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam growth and health longitudinal study. *Archives of Internal Medicine*. 2005; 165: 875–882.

Fonseca V.A. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: s151-156.

Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1971-1977.

Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PWF, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *Journal of American Medical Association*. 2004; 292: 2495–2499.

Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM. Association of comorbidity with disability in older women the Women's Health and Aging Study. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1999; 52: 27–37.

Friedman MI. Fuel partitioning and food intake. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998; 67: s513-518.

Garman KS, Pieper CF, Seo P, Cohen HJ. Function in elderly cancer survivors depends on comorbidities. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2003; 58: 1119–1124.

Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *American Journal of Epidemiology*. 2001; 153: 242-250.

Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J, Chobanian L. Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1997; 20: 562-567.

Goldman L, Hashimoto B, Cook F, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981; 64: 1227-1234.

Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KMV. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2003; 139: 1440-1447.

Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz AV, Ensrud KE, Nevitt MC. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care*. 2002; 25: 61-67.

Guimarães J.I. *et al.*. Normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2003; 80: 457-464.

Haber EP, Curi R, Carvalho CRO, Carpinelli AR. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2001; 45: 219-227.

Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *American Journal of Hypertension*. 2006; 19: 243-250.

Hernandez C, Francisco G, Chacon P, Simo R. Lipoprotein(a) as a risk factor for cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: a 130 - year follow-up study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 931-933.

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 endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999; 100: 1194-1202.

Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Prior DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). *American Journal of Cardiology*. 1989; 64: 651-654.

Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *American Journal of Cardiology*. 1999; 84: 28-32.

Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE.. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 134: 96-105.

Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351: 2694-2703.

Hu G, Lindstrom J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, Qiao Q, Tuomilehto J. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164: 892–896.

Jackson AS, Blair SN, Mahar MT, Wier LT, Ross RM, Stuteville JE. Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1990; 22: 863-870.

Jae SY, Heffernan KS, Lee MK, Fernhall B, Park WH. Relation of cardiorespiratory fitness to inflammatory markers, fibrinolytic factors, and lipoprotein (a) in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*. 2008; 102: 700-703.

Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, Van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes - A systematic review. *Diabetes Care*. 2007; 30: 744–752.

Jones CR; Taylor K, Chowienczyk P, Poston L, Shennan A. A validation of the Mobil O Graph (version 12) ambulatory blood pressure monitor. *Blood Pressure Monitoring*. 2000; 5: 233–238.

Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, Morrow JR, Blair SN, Wareham NJ, Haskell WL, van Mechelen W, Church TS, Jakicic JM, Laukkanen R.. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing. *American Journal of Preventive Medicine*. 2005; 29: 185-193.

Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M.. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2007; 14: 837-43.

Kiely DK, Morris JN, Morris SA, Cupples LA, Ooi WL, Sherwood S. The effect of specific medical conditions on functional decline. *Journal of the American Geriatrics*. 1997; 45: 1459–1463.

Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301: 2024-2035.

Kokkinos P, Myers J, Nylen E, Panagiotakos DB, Manolis A, Pittaras A, Blackman MR, Jacob-Issac R, Faselis C, Abella J, Singh S. Exercise capacity and all-cause mortality in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 623-628.

Kriska AM, Saremi A, Hanson RL, Bennett PH, Kobes S, Williams DE, Knowler WC: Physical activity, obesity, and the incidence of type 2 diabetes in a high-risk population. *American Journal of Epidemiology*. 2003; 158: 669–675.

Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003; 107: 139–46.

Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977; 33: 363-374.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005; 18: 1440-1463.

Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension*. 2007; 49: 1202-1206.

Laurent S; Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006; 27: 2588–2605.

Lavie CJ, Milani RV. Disparate effects of improving aerobic exercise capacity and quality of life after cardiac rehabilitation in young and elderly coronary patients. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2000; 40: 235-240.

Liang Y, Matschinsky FM. Mechanisms of action of nonglucose insulin secretagogues. *Annual Review of Nutrition*. 1994; 14: 59-81.

Liao D; Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension: The ARIC study. *Hypertension*. 1999; 34: 201-206.

Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, Weisel H, Heshka S, Matthews DE, Heymsfield SB. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *New England Journal of Medicine*. 1992; 327: 1893-1898.

Lieb W; Larson MG, Benjamin EJ, Yin X, Tofler GH, Selhub J, Jacques PF, Wang TJ, Vita JA, Levy D, Vasan RS, Mitchell GF. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 119: 37-43.

Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Parkkari J, Vuori I.. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*. 2009; 103: 972-977.

Lundgren M. Interplay between hormones, nutrients and adipose depots in the regulation of insulin sensitivity - an experimental study in rat and human adipocytes. *Umea University Medical Dissertations*; 2006. 46p.

Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1531-1535.

Maddigan SL, Feeny DH, Johnson JA. Health-related quality of life deficits associated with diabetes and comorbidities in a Canadian National Population Health Survey. *Quality of Life Research*. 2005; 14: 1311-1320.

Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The

Brazilian cooperative group on the study of diabetes prevalence. *Diabetes Care*. 1992; 15: 1509-1516.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAJ, Zanchetti A. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2007; 25: 1105-1187.

Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000; 36: 894-900.

Mannucci E, Lambertucci L, Monami M, Fedeli A, Chiasserini V, Marchionni N, Masotti G, Ungar A. Pulse pressure and mortality in hypertensive type 2 diabetic patients. A cohort study. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2006; 22: 172-175.

Marins JCB, Giannichi RS. Avaliação e prescrição de atividade física – Guia prático. 3ed. Rio de Janeiro: Shape, 2003.

McGavock JM, Mandic S, Vonder Muhll I, Lewanczuk RZ, Quinney HA, Taylor DA, Welsh RC, Haykowsky M.. Low cardiorespiratory fitness is associated with elevated C-reactive protein levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 320-325.

Mesquita et al.. IV Diretriz para uso da monitoração ambulatorial da pressão arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005; 85: s1-18.

Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169: 874-80.

Myers J, Do D, Herbert W, Ribisl P, Froelicher VF. A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. *American Journal of Cardiology*. 1994; 73: 591-96.

Nakano S, Ito T, Furuya K, Tsuda S, Konishi K, Nishizawa M, Nakagawa A, Kigoshi T, Uchida K.. Ambulatory blood pressure level rather than dipper/nondipper status predicts vascular events in type 2 diabetic subjects. *Hypertension Research*. 2004; 27: 647-656.

National Cholesterol Education Program (NCEP). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.

Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 228-233.

Oberbach A, Tönjes A, Klötting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, Paschke R, Stumvoll M, Bluher M. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154: 577-585.

Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *American Journal of Hypertension*. 1997; 10: 1201–1207.

Oliveira JE, Milech A, Franco LJ. The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The cooperative group for the study of diabetes prevalence in Rio de Janeiro. *Diabetes Care*. 1996; 19: 663-666.

Paffenbarger R, Hyde R, Wing A, Hsieh C. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *New England Journal of Medicine*. 1986; 314: 605–613.

Palmas W, Pickering TG, Teresi J, Schwartz JE, Moran A, Weinstock RS, Shea S. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and All-Cause Mortality in Elderly People With Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2009; 53: 120-127.

Patel A; et al.. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the Advance trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 829–840.

Pereira LO, Francischi RP, Lancha Jr AH. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2003; 47: 111-127.

Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2000; 106: 165-169.

Plotnikoff, RC, Lippke S, Karunamuni N, Eves N, Courneya KS, Sigal R, Birkett NJ. Co-morbidity, functionality and time since diagnosis as predictors of physical activity in individuals with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007; 78: 115-122.

Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. The Minnesota code manual of electrocardiogram findings, standards and procedures for measurement and classification, Littleton, MA: J Wright, 1982.

Protogerou AD; Blacher J, Aslangul E, Le Jeune C, Lekakis J, Mavrikakis M, Safar ME.. Gender influence on metabolic syndrome's effects on arterial stiffness and pressure wave reflections in treated hypertensive subjects. *Atherosclerosis*. 2007; 193: 151–158.

Rana JS, Li TY, Manson JE, Hu FB. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2007; 30: 53–58.

Rankin SL, Briffa TG, Morton AR, Hung J. A specific activity questionnaire to measure the functional capacity of cardiac patients. *American Journal of Cardiology*. 1996; 77: 1220-1223.

Rejeski WJ, Lang W, Neiberg RH, Van Dorsten B, Foster GD, Maciejewski ML, Rubin R, Williamson DF, Look AHEAD Research Group. Correlates of health-related quality of life in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Obesity*. 2006; 14: 870-883.

Richardson LC, Pollack LA. Therapy Insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2005; 2: 48–53.

Rijken M, van Kerkhof M, Dekker J, Schellevis FG. Comorbidity of chronic diseases: effects of disease pairs on physical and mental functioning. *Quality of Life Research*. 2005; 14: 45–55.

Robertson RP; Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*. 2003; 52: 581–587.

Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 1999; 15: 205-218.

Salles GF, Bloch KV, Cardoso CR. Mortality and predictors of mortality in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1299–1305.

Sartorelli DS, Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil : O papel da transição nutricional. *Caderno de Saúde Pública*. 2003; 19: s29-36.

Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. CReactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 889–894.

Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action -Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341: 248-257.

Sigal RJ; Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RS. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1433-1438.

Sloan RA, Sawada SS, Martin CK, Church T, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and health-related quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2009; 7:47.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2007; 168p.

Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *New England Journal of Medicine*. 1993; 328: 303–307.

Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993; 16: 434-444.

Steendijk P. Failure to decrease blood pressure during sleep: non-dippers are among us. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2006; 22: 167–169.

Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, McGlynn EA, Ware JE Jr. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the medical outcomes study. *JAMA*. 1989; 262: 907-913.

Stofan RJ, DiPietro L, Davis D, Kohl III HW, Blair SN. Physical activity patterns associated with cardiorespiratory fitness and reduced mortality: The Aerobics Center Longitudinal Study. *American Journal of Public Health*. 1998; 88: 1807-1813.

Stumvoll M; Goldstein BJ; Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365: 1333–1346.

Sui X, Hooker SP, Lee I-M, Church T S, Colabianchi N, Lee C-D, Blair SN. A prospective study of cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2008; 31: 550–555.

Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *Journal of the American Medical Association*. 2007; 298: 2507-2516.

Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000–2002. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1599–1603.

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.

Tracy R. Atherosclerosis, thrombosis and inflammation: a problem of linkage. *Fibrinolysis*. 1997; 11: 1–5.

UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *British Medical Journal*. 1998; 317: 703–713.

UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991; 34: 877–890.

Van Haeften TW, Pimenta Walkyria, Mitrakou A, Korytkowski M, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Gerich JE. Disturbances in beta-cell function in impaired fasting glycemia. *Diabetes*. 2002; 51: s265–270.

Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000; 35: 844-851.

Virkamäki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 1999; 103: 931-943.

Volp ACP, Rezende FAC, Alfenas RCG. Insulina: mecanismo de ação e a homeostase metabólica. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2008; 23: 158-164.

Wajchenberg B.L. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2002; 46: 514-519.

Walker M. Obesity, insulin resistance, and its link to non-insulindependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1995; 44: 18-20.

Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2005; 23: 68-74.

Wannamethee SG, Shaper AG, Alberti KG. Physical activity, metabolic factors, and the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160: 2108–2116.

Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality - The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1167-1172.

Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 132: 605–611.

Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS, Blair SN. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *Journal of the American Medical Association*. 1999; 282: 1547-1553.

Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA*. 2004; 292: 1188–1194.

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: 1047–1053.

Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, Zhang Y, Bernal D, Pons S, Shulman GI, Bonner-Weir S, White MF. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*. 1998; 391: 900-904.

Wolf K, Reese CE, Mason MP, Beaird LC, Tudor-Locke C, Vaughan LA. Physical activity is associated with risk factors for chronic disease across adult women's life cycle. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008; 108: 948-959.

Yazbek P, de Carvalho RT, Sabbag LMS, Battistella LR. Ergoespirometria. Teste de esforço cardiopulmonar, metodologia e interpretação. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1998; 71: 719-24.

Ye J. Role of insulin in the pathogenesis of free fatty acid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets*. 2007; 7: 65-74.

Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology*. 1999; 19: 972–978.

11 Anexos

Anexo 1

Comitê de Ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Conselheiros:

Luiz Carlos Duarte de Miranda

Médico - Prof. Adjunto

Secretário:

Máio Teixeira Antonio
Farmacêutico - Especialista

Membros Titulares:

Alice Helena Dutra Viçente

Médico - Prof. Adjunto

Antonio de Magalhães Maranhão

Enfermeiro - Mestre

Beatriz Moriz Trópe

Médico - Doutorado

Beatriz Rocha Miranda

Verani

Oftalmólogo - Prof. Substituto

Eduardo Jorge Bastos Côrtes

Médico - Prof. Assistente

Eliza Regina Ambrósio

Assistente Social - Mestre

Glorimar Rosa

Nutricionista - Prof. Adjunto

Luiz Blumfin Pereira da Cunha

Médico -

Maria do Zimmo Gustavo Lopes

Representante dos Usuários

Alternativos/Suplentes:

Alberto Knezyem Athias

Médico - Doutorado

Daniel Savignan Maranhão

Farmacêutico -

Helena Wazyosky

Representante dos Usuários

Luiza da Conceição de Araújo

Marques

Enfermeiro - Mestre

Roberto Coury Padross

Médico - Doutor

Vania Dias de Oliveira

Assistente Social

Wagner Sales Abadiano

Oftalmólogo - Mestre

CEP - MEMO - nº 408/04

Rio de Janeiro, 04 Agosto de 2004.

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr.(a) Pesquisador(a) : Profª Claudia Regina Lopes Cardoso

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa

Sr.(a) Pesquisador(a),

Informo a V. Sa. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 124/04 - CEP

Título: "Diabetes tipo 2 após uma década: novos marcadores de risco cardiovascular e mortalidade global - o quanto avançamos".

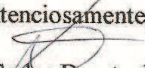
Pesquisador (a) responsável: Profª Claudia Regina Lopes Cardoso

Data de apreciação do parecer: 29/07/04

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 29/01/05, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII.13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,


Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda
Coordenador do CEP

Anexo 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto de pesquisa: Diabetes mellitus tipo 2 após uma década: novos marcadores de risco cardiovascular e mortalidade global : O quanto avançamos?

Explicação sobre o projeto de pesquisa: Nós, pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro, estamos realizando um estudo chamado: Diabetes mellitus tipo 2 após uma década: novos marcadores de risco cardiovascular e mortalidade global: O quanto avançamos? Os pacientes com diabetes mellitus apresentam uma série de complicações, decorrentes da doença que estão relacionadas ao grau de controle da mesma. Um dos passos fundamentais para tentar diminuir a incidência dessas complicações ao longo do tempo é conhecer bem as características desses pacientes, de forma a padronizar o tratamento e o acompanhamento, com a finalidade de reduzir o risco do aparecimento dessas complicações decorrentes do mau controle do diabetes. Portanto, a razão desse estudo é, justamente, diminuir a incidência das complicações do diabetes, que ocorrem ao longo do tempo, através de um melhor controle da doença. Todos os pacientes em tratamento no ambulatório de Clínica Médica/Nutrologia podem ser incluídos no estudo, caso concordem em participar. O objetivo global do estudo é oferecer um atendimento mais específico para os pacientes diabéticos visando um melhor acompanhamento da evolução da doença ao longo do tempo.

Procedimentos: Caso aceite participar desse estudo, você será acompanhado regularmente no ambulatório pelos mesmos médicos enquanto estiver participando do estudo. O tempo previsto de acompanhamento é de 10 anos. Você não é obrigado a participar do estudo. Sua participação é completamente voluntária. Caso você não aceite participar, vai continuar o tratamento no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ).

Riscos e desconfortos: Durante esse estudo nenhum exame que não seja estritamente necessário ao tratamento e acompanhamento de sua doença será realizado. As informações necessárias para o estudo são as relacionadas ao seu estado clínico e aos exames realizados, isto é, basicamente, as informações obtidas durante as consultas ambulatoriais e o resultado dos exames laboratoriais.

Benefícios: Trata-se de um estudo visando, uma padronização do tratamento do diabetes, um melhor controle do diabetes com a finalidade de reduzir as complicações decorrentes do pior controle desta doença. Portanto, esperam-se benefícios diretos daqueles pacientes que participarem do estudo e indiretos com a

análise dos resultados ao fim de 10 anos, permitindo a criação de novas estratégias para um melhor controle do diabetes.

Confidencialidade: Todos os esforços serão feitos com o objetivo de proteger a confidencialidade da sua identidade, das suas informações e dos resultados dos seus exames. Somente as pessoas envolvidas diretamente no seu acompanhamento e no estudo terão acesso as informações, que serão mantidas em sigilo, sob nossa responsabilidade.

Nós estaremos a sua disposição para responder a qualquer pergunta ou esclarecer qualquer dúvida sobre o estudo, antes de você participar ou durante o decurso do tratamento. Isto pode ser feito por telefone ou pessoalmente no HUCFF-UFRJ (Hospital do Fundão). As pessoas para contato são a Prof^a. Claudia Cardoso e o Prof. Gil Salles no Serviço de Clínica Médica (2562-2848) das 8 às 12 horas ou no ambulatório de Clínica Médica, quarta-feira a tarde.

Caso você concorde em participar desse estudo, por favor assine o seu nome abaixo:

Assinatura do Participante

Testemunha do Processo de Consentimento

Assinatura do Investigador

Data: / / .

Anexo 3

**Ficha de cadastro preenchida
na
admissão no estudo**

Universidade Federal do Rio de Janeiro-HUCFF**Serviço de Clínica Médica – Ambulatório de Diabetes**

Nome: ----- Prontuário: -----

Data da 1ª consulta: ----/----/---- Ficha nº: -----

Telefone: -----

Data nasc: ----/----/----- idade:---- sexo: ()F()M cor: ()br ()preto ()pardo

Escaridade: ()analfabeto ()fundamental ()fundamental incompleta () 2º grau
() 2º grau incompleto () 3º grau () 3º grau incompleto

Estado civil: ()casado ()solteiro ()separado ()viúvo

Vínculo empregatício: ()do lar ()empregado ()desempregado ()aposentado
()informal

Renda familiar: ----- SMs Número de pessoas na família: -----

Peso:-----kg Altura:----,-----m Circ. abdominal: -----cm Circ. quadril: -----cm

Fumo:

() nunca fumante

() fumante,carga tabágica-----maços/ano

() ex-fumante, parou há quantos anos?----- carga tabágica :-----maços /ano

Álcool:

() sim, qual bebida ?-----ingesta doses/dia-----há quantos anos?-----

Reduziu a ingestão ()sim ()não, se sim anotar dose/dia-----de qual bebida-----
-,há quantos anos reduziu a ingestão?-----

() não

() ex-etilista,parou há quanto tempo?-----

Quantos anos bebeu?-----

Transfusão () sim () não

Hepatite () sim () não

Capacidade funcional

Sobe 1 lance de escadas com sacola de compras sem se cansar?-----

Faz caminhadas?-----

Pratica outros exercícios físicos?----- quais?-----

Início do diabetes(mês/ano):----/----tempo de doença:-----anos-----meses

Medicação do diabetes atual e alterações:

| Qual? | Dose diária | alteração |
|--------------------------|------------------------------|-----------|
| () Apenas dieta | | |
| () Metformin:----- | ----- | ----- |
| () Sulfoniluréias:----- | ----- | ----- |
| () Glinidas ----- | ----- | ----- |
| () Acarbose----- | ----- | ----- |
| () Glitazonas----- | ----- | ----- |
| () Insulina----- | -----n ^o de doses | ----- |

alteração na medicação do diabetes () sim () não

Hipertensão arterial: () sim () não

Ano do diagnóstico-----

PA da 1^a consulta = -----/----- (1^a medida sentado) PR=-----

-----/----- (2^a medida sentado)

MSE-----/----- (2^a medida deitado) MSD(deitado)=-----/-----

-----/----- (2^a medida de pé)

PA do membro inferior direito(deitado) = -----/------PA do membro inferior

esquerdo(deitado)=-----/-----

medicação antihipertensiva atual

| qual | dose diária | alteração |
|------------------------------------|-------------|-----------|
| () diurético----- | | |
| () betabloq----- | | |
| () IECA----- | | |
| () inib angiotensina2----- | | |
| () Antag Ca----- | | |
| () agonista central----- | | |
| () vasodilatador periférico ----- | | |

alteração na medicação antihipertensiva()sim () não

Dislipidemia: () sim () não () hipercolesterolemia () hipertrigliceridemia

| Quais | dose | alterações |
|------------------------|------|------------|
| () estatinas----- | | |
| () fibrato----- | | |
| () colestiramina----- | | |

alteração na medicação hipolipemiante()sim () não

Doenças associadas: (anotar exceto fatores de risco e complicações)-----

Outras medicações: () AAS

()-----

()-----

()-----

Complicações degenerativas macrovasculares:

DAC () não

() angina estável

() angina instável

() IAM prévio

() revascularização do miocárdio

Cerebrovascular () não

() TIA

() AVC

() sopro carotídeo assintomático ou redução de pulso carotídeo

Doença arterial periférica () não

() claudicação intermitente

() ausência de pulsos tibiais posteriores e pediosos

() revascularização de membros inferiores

() amputação acima do tornozelo

ICC () sim () não, classe funcional:-----

Aneurisma de aorta () operado () prótese aórtica endovascular () ,data do procedimento---/---/---

Complicações degenerativas microvasculares:

retinopatia diabética () não retinopatia hipertensiva()sim () não

() sim,não proliferativa anotar o grau-----

() sim,proliferativa

laser () não () sim anotar data da avaliação(mês/ano)-----

nefropatia () não

() microalb (30-300mg/24h)

() nefropatia clínica (>500mg/24h)

() nefrótica(>3g/24h)

() insuf renal (creat>1,4mg/dl)

() diálise

neuropatia () não

() periférica sintomática

() periférica monofilamento, número de pontos não sentidos-----

() periférica vibratória

() periférica hiporreflexia

() autonômica sintomática(anotar qual)-----

testes clínicos de disautonomia cardiovascular ----/----/----- () não

() sim

PA=(pré-handgrip)-----

PA=(pós-handgrip)----- força máxima = -----

escore-----

exames complementares iniciais

| sangue | data | valor |
|--------------------------------|------|-------|
| hemoglobina | / / | |
| plaquetas | / / | |
| Fe sérico | / / | |
| Ferritina | / / | |
| IST | / / | |
| glicemia de jejum mg/dl | / / | |
| glicemia pós-prandial mg/dl | / / | |
| HbA1C(%) | / / | |
| creatinina(mg/dl) | / / | |
| potássio(mEq/l) | / / | |
| ac.úrico(mg/dl) | / / | |
| colesterol total(mg/dl) | / / | |
| HDL(mg/dl) | / / | |
| LDL(mg/dl) | / / | |
| triglicérides | / / | |
| TGO | / / | |
| TGP | / / | |
| FA | / / | |

| | | |
|---------------------|-----|--|
| γ GT | / / | |
| albumina | / / | |
| INR | / / | |
| TAPcontrole,seg | / / | |
| TAPem seg | / / | |
| bil.direta | / / | |
| bil.indireta | / / | |
| HbSAg | / / | |
| Anti-HIV | / / | |
| anti-HBS | / / | |
| anti-HCV | / / | |
| TSH | / / | |
| Proteína C US | / / | |
| volume urinário | / / | |
| MAU(mg/dl) | / / | |
| proteinúria(mg/24h) | / / | |
| creatinina urinária | / / | |

ECG data----/----/----

ECO data----/----/----

() disfunção diastólica () deficit relax (tipo 1) () pseudo normal(tipo 2)

() disfunção sistólica

PP-----,----- AE-----,-----

() HVE

VED-----,----- VES-----,-----

() alt valvar, qual-----

SIV-----,----- FE%-----

() alt segmentar () outros, qual----- () HAP

US abdominal data-----/-----/----- () normal () hepatomegalia () lobo direito-----

lobo esquerdo-----redução de volume () alteração ecogenicidade () aumento(

) diminuição () alteração da ecotextura() outras alterações ,anotar-----

Laudo-----

Biópsia hepática-data----/----/----Laudo-----

Prova de esforço data----/----/----- METS atingidos-----

() negativa p/isquemia

() positiva p/isquemia

() inconclusiva

Cintilografia miocárdica data----/----/-----

() normal

() isquemia, qual-----

() fibrose, qual-----

FE%-----

Cat data----/----/-----

() normal

() 1 vaso(70%), qual-----

() 2 vasos, quais-----

() 3 vasos

() Tronco CE

() multivascular

Variabilidade R-R () sim, resultado-----

() não

MAPA data-----/----/-----

PA de consultório do dia do pedido-----

Número de drogas-----

Quais categorias de drogas-----

Número de medidas-----número de medidas válidas-----

Percentual de medidas válidas-----

PA média 24horas=-----

PA vigília =-----

PA sono= -----

PA manhã=-----

PP média=-----

VOP: data:----/---/-----

Anexo 4
Protocolos testes ergoespiométricos

| Protocolo de Balke modificado | | | | |
|--------------------------------------|------------|-------------|---------------------|----------------|
| Estágios | mph | Km/h | % inclinação | Minutos |
| 1 | 3,0 | 4,8 | 0,0 | 0 |
| 2 | 3,0 | 4,8 | 3,0 | 2 |
| 3 | 3,0 | 4,,8 | 6,0 | 4 |
| 4 | 3,0 | 4,,8 | 9,0 | 6 |
| 5 | 3,0 | 4,,8 | 12,0 | 8 |
| 6 | 3,0 | 4,,8 | 15,0 | 10 |
| 7 | 3,0 | 4,,8 | 18,0 | 12 |
| 8 | 3,0 | 4,,8 | 21,0 | 14 |
| 9 | 3,0 | 4,,8 | 24,0 | 16 |

(Adaptado: Marins e Giannichi, 2003).

| Protocolo de Naughton | | | | |
|------------------------------|------------|-------------|---------------------|----------------|
| Estágios | mph | Km/h | % inclinação | Minutos |
| 1 | 2,0 | 3,2 | 7,0 | 3 |
| 2 | 2,0 | 3,2 | 10,5 | 3 |
| 3 | 2,0 | 3,2 | 14,0 | 3 |
| 4 | 3,0 | 4,8 | 10,0 | 3 |
| 5 | 3,0 | 4,8 | 12,5 | 3 |
| 6 | 3,4 | 5,4 | 12,0 | 3 |
| 7 | 3,4 | 5,4 | 14,0 | 3 |
| 8 | 3,4 | 5,4 | 16,0 | 3 |
| 9 | 3,4 | 5,4 | 18,0 | 3 |

(Adaptado: Marins e Giannichi, 2003).

Anexo 5
Tabelas de classificação nível de aptidão física

| Tabelas com os índices do consumo de oxigênio | | | | | |
|--|--------------------|--------------|----------------|------------|------------------|
| Nível de Aptidão Física do American Heart Association - AHA Para Mulheres - VO₂ max em ml (kg.min) | | | | | |
| Idade | Muito Fraca | Fraca | Regular | Boa | Excelente |
| 20 - 29 | - 24 | 24 - 30 | 31 - 37 | 38 - 48 | > 49 |
| 30 - 39 | - 20 | 20 - 27 | 28 - 33 | 34 - 44 | > 45 |
| 40 - 49 | - 17 | 17 - 23 | 24 - 30 | 31 - 41 | > 42 |
| 50 - 59 | - 15 | 15 - 20 | 21 - 27 | 28 - 37 | > 38 |
| 60 - 69 | - 13 | 13 - 17 | 18 - 23 | 24 - 34 | > 35 |
| Nível de Aptidão Física do American Heart Association - AHA Para Homens - VO₂ max em ml (kg.min) | | | | | |
| Idade | Muito Fraca | Fraca | Regular | Boa | Excelente |
| 20 - 29 | -25 | 25 - 33 | 34 - 42 | 43 - 52 | > 53 |
| 30 - 39 | -23 | 23 - 30 | 31 - 38 | 39 - 48 | > 49 |
| 40 - 49 | -20 | 20 - 26 | 27 - 35 | 36 - 44 | > 45 |
| 50 - 59 | -18 | 18 - 24 | 25 - 33 | 34 - 42 | > 43 |
| 60 - 69 | -16 | 16 - 12 | 23 - 30 | 31 - 40 | > 41 |
| Fonte: ACMS, 1980 | | | | | |

Anexo 6
Artigo Submetido
(Medicine and Science in Sports and Exercise)

Title Page

Title: High Fitness is Associated with Better Cardiovascular Risk Profile in Type 2 Diabetes

Running title: High fitness and type 2 diabetes

Authors: Claudia RL Cardoso ¹

Maicon DL Maia ²

Fátima P de Oliveira ²

Sissi Monteiro ¹

Nathalie C Leite ¹

Gil F Salles ¹

Affiliation: ¹Department of Internal Medicine, University Hospital Clementino Fraga Filho, Medical School, Federal University of Rio de Janeiro. ²Laboratory of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports, Federal University of Rio de Janeiro.

Sources of financial support: G. Salles and C Cardoso have research grants from the Brazilian National Research Council (CNPq) and from the Research Support Foundation of Rio de Janeiro State (FAPERJ).

Address for correspondence: Gil F Salles

Rua Croton 72, Jacarepaguá.

CEP: 22750-240

Rio de Janeiro, Brasil

Telephone: 55-21-24473577

Fax: 55-21-25622415

E-mail: gilsalles@hucff.ufrj.br

Abstract

Purpose: To investigate the relation between physical fitness and less traditional cardiovascular risk markers in type 2 diabetic patients.

Methods: 575 type 2 diabetic individuals were evaluated. Clinical, laboratory, echocardiographic, aortic pulse wave velocity (PWV), and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring data were obtained. Exercise capacity was self-reported by a standard questionnaire of daily activities and graded into 3 categories: low (<4 METs), moderate (4-7 METs) and high fitness (>7 METs). In a random sub-sample of 265 patients, physical fitness was confirmed by a standard treadmill test. Statistics included bivariate tests among the 3 categories and multivariate logistic regression with the lowest exercise capacity group as the reference. Weighted kappa coefficient verified the agreement between self-reported and measured exercise capacity.

Results: The agreement between self-reported and measured fitness was substantial (kappa: 0.63). Patients with high fitness were younger, more frequently males, and had lower body mass index and waist circumference. They had lower prevalences of degenerative complications and hypertension, lower office and ambulatory BP levels, particularly during nighttime and higher prevalence of the normal nocturnal dipping pattern. They also had lower HbA1c and C-reactive protein levels, and lower prevalence of left ventricular hypertrophy and increased aortic stiffness. On multiple logistic regression, after adjustments for several potential confounders, a high fitness was independently associated with higher likelihood of having low C-reactive protein (OR:2.3, 95%CI: 1.3-4.0), controlled nighttime BP (OR:2.8, 95%CI: 1.7-4.9), normal dipping pattern (OR:2.4, 95%CI: 1.4-4.1) and low aortic stiffness (OR:2.2, 95%CI: 1.1-4.2).

Conclusions: A moderate-high physical fitness is independently associated with

several favorable intermediate cardiovascular risk markers, which may contribute to decrease the burden of morbidity and mortality of type 2 diabetes.

Key words: Ambulatory blood pressure, Aortic stiffness, Cardiorespiratory fitness, C-reactive protein, Type 2 diabetes.

Introduction

Paragraph # 1 Studies in type 2 diabetic patients found that high levels of aerobic fitness are associated with a lower cardiovascular and overall mortality, independent of traditional cardiovascular risk factors (10,20,27). However, the relationships between cardiorespiratory fitness and some, recently described, non-traditional cardiovascular risk factors, such as, ambulatory blood pressures (BP), aortic stiffness and C-reactive protein, are less well explored in type 2 diabetic patients. If these factors may contribute independently to low fitness or merely reflect more advanced cardiovascular complications, is presently unknown.

Paragraph # 2 Ambulatory BPs are stronger cardiovascular risk predictors (5,14), and have stronger associations with target-organ damage in type 2 diabetes (25), than office BPs levels. Studies using ambulatory BP monitoring (ABPM) suggest that endurance training may lower daytime BP in normal and hypertensive patients (11). If there are associations between cardiorespiratory fitness and ABPM parameters and if these are independent of the presence of cardiovascular dysautonomy (8) and of other complications that can negatively impact exercise function, are not yet investigated. Also, whether diabetic patients with lower fitness have increased aortic stiffness, and more importantly, if physical activity can reduce arterial stiffness, are still under debate (32,33). Regarding C-reactive protein, some studies in type 2 diabetes reported associations with exercise capacity (22,35), and a reduction in C-reactive protein levels after physical program training has been demonstrated in small studies (24,38).

Paragraph # 3 Self-reported exercise habits have been demonstrated to have a good correlation with physical capacity, and can be used to infer physical capacity

with relative good accuracy (19,21,23,26), except possibly in highly fitted individuals (19).

Paragraph # 4 So, the aim of this study was to investigate the independent relationships between exercise capacity, evaluated by a self-reported questionnaire and by standard treadmill test in a sub-sample of patients, and ambulatory blood pressure monitoring data, aortic pulse wave velocity, which reflects arterial stiffness, and C-reactive protein, over and above other known conditions that impact negatively on physical activity, such as, the presence of chronic degenerative complications, obesity, arterial hypertension and left ventricular diastolic dysfunction.

Methods

Study patients and baseline procedures

Paragraph # 5 It was a cross-sectional study within a cohort of 575 type 2 diabetic patients enrolled from August 2004 to December 2007 in the outpatient clinic of a tertiary-care university hospital. Exclusion criteria to enter the cohort were a body mass index $>40\text{kg/m}^2$, serum creatinine $\geq 180\ \mu\text{mol/L}$ and the presence of any serious concomitant disease limiting life expectancy (8). All patients gave written informed consent and the local Ethics Committee approved the study protocol. They were submitted to a standard protocol that included a complete clinical examination, a physical activity questionnaire (19), clinical tests of cardiovascular autonomic function, laboratory evaluation, 24-hour ambulatory BP monitoring, 2-D echocardiogram and carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) measurement (7).

Paragraph # 6 Diagnostic criteria for macrovascular and microvascular degenerative complications were detailed previously (7,8). In brief, coronary heart disease was diagnosed by clinical (history of angina or previous myocardial

infarction), electrocardiographic (signs of ischemia or necrosis) or echocardiographic (segmental wall motion abnormalities) criteria, or by positive ischemic stress tests. Cerebrovascular disease was diagnosed by history and physical examination and peripheral arterial disease by systolic ankle-brachial index <0.9 . The diagnosis of diabetic retinopathy was made by an ophthalmologic examination, performed by an experienced ophthalmologist. The diagnosis of nephropathy needed at least a urinary albumin excretion rate (UAER) $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ or proteinuria $\geq 0.5\text{g}/24\text{h}$ in two non-consecutive sterile 24-hour urine collections or confirmed reduction of glomerular filtration rate (calculated by Cockcroft-Gault formula, $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). Peripheral neuropathy was ascertained by history and clinical examination (knee and ankle reflex activities, feet sensation with the Semmes-Weinstein 5.07 monofilament and vibration, using a 128-Hz tuning fork). The protocol of cardiovascular autonomic function tests were previously described (8). Laboratory evaluation included fasting glycemia, serum creatinine, glycated hemoglobin, C-reactive protein and lipid profile. UAER, proteinuria and creatinine were evaluated in two non-consecutive sterile 24-hour urine collections. C-reactive protein was measured by high-sensitivity immunonephelometry assay (lower detection limit 0.1 mg/L, intra-assay and interassay variation coefficients 3.1-4.0 and 2.5-3.8%, respectively); it was repeated if the value of first dosage was greater than 3 mg/L, and the lowest value was considered. Dyslipidemia was defined by an abnormal lipid profile, following the guidelines of the National Cholesterol Education Program (15), or by being prescribed any hypolipemic drug.

Assessment of exercise capacity

Paragraph # 7 All patients had their exercise capacity estimated using a standard questionnaire (19) and an estimated MET level for each type of activity was

assigned from a compendium of activities (2). Two hundred and sixty-five patients (46%) also performed a maximum treadmill test, according to Bruce protocol, 50 of them with maximum oxygen consumption (VO_{2MAX}) measurement with a respiratory gas analyzer (VO2000, MedGraphics, St Paul, USA), to assess the accuracy of cardiorespiratory fitness estimation by the questionnaire. We quantified exercise capacity as maximal METs by a commonly used formula for the Bruce protocol (16). A total of 80% of the patients achieved a maximum heart rate of at least 85% of the predicted heart rate. Patients were grouped into 3 categories according to estimated or measured physical capacity: low (<4 METs), moderate (4-7 METs) and high (>7 METs) fitness. All patients in the lowest fitness subgroup achieved a maximal heart rate of at least 85% of the predicted maximum heart rate, regardless of using or not β -blockers.

Blood pressure, aortic pulse wave velocity and echocardiographic measurements

Paragraph # 8 Office blood pressure was measured three times using a digital oscillometric blood pressure monitor (HEM-907 XL, Omron Healthcare, Kyoto, Japan) with a suitable sized cuff. The first measure was discarded and BP considered was the mean between the last two readings. Pulse pressure (PP) was calculated as systolic (SBP) minus diastolic BP (DBP). Arterial hypertension was diagnosed if mean SBP ≥ 140 mmHg or DBP ≥ 90 mmHg or if anti-hypertensive drugs had been prescribed. ABPM was recorded using Mobil O Graph, version 12 equipment (Dynamapa, Cardios LTDA., São Paulo, Brazil), approved by the British Society of Hypertension. A reading was taken every 15 minutes throughout the day and every 30 minutes at night. Nighttime period was ascertained for each individual patient from registered diaries. Parameters evaluated were 24-hour, daytime and nighttime SBP,

DBP and PP. A normal circadian variability pattern (dipper) was defined as a nocturnal SBP fall >10% in relation to daytime levels.

Paragraph # 9 Immediately after the 24-hour ABPM recording, a single trained independent observer unaware of other patients' data, measured PWV along the descending thoraco-abdominal aorta using the foot-to-foot velocity method with the Complior equipment (Artech-Medical, Paris, France), previously validated (3). Methods employed were detailed elsewhere (7). Briefly, waveforms were obtained transcutaneously over the right common carotid and the right femoral arteries simultaneously during a minimum period of 10 to 15 seconds. Three consecutive readings were obtained and PWV considered was the mean between them. Increased arterial stiffness was defined as aortic PWV >12m/s (1).

Paragraph # 10 Two-dimensional transthoracic echocardiography (Siemens, Sonoline G60S) was performed by the same experienced observer. Left ventricular mass was calculated by the anatomically-validated formula of Devereux and Reichek (13) and indexed to height^{2.7} (LVMI). Left ventricular hypertrophy (LVH) was defined as LVMI >44g/m^{2.7} in women and >48g/m^{2.7} in men (40). Left ventricular diastolic function was also assessed using the mitral inflow Doppler pattern using standard criteria (40).

Statistical analysis

Paragraph # 11 Statistics were carried out by SPSS 13.0 statistical package. Continuous variables were described as means and SDs when normally distributed and as medians and interquartile range when asymmetrically distributed. Agreement between grades of measured and estimated physical capacity was assessed by weighted kappa coefficient (29). One-way ANOVA, Kruskal-Wallis or χ^2 tests were used for overall comparisons among the 3 fitness subgroups. Post-hoc Bonferroni's

test (or χ^2 test with Bonferroni's correction) was used for multiple comparisons between the subgroups, with the low fitness group as the reference. Independent associations of fitness grades with the variables of interest (C-reactive protein, ambulatory nighttime BPs and dipper pattern, and aortic stiffness) were examined by multivariate logistic regression, first in a crude non-adjusted model and then after full statistical adjustment for all potential confounders (age, gender, body mass index, diabetes duration, arterial hypertension and current anti-hypertensive treatment - number and class of anti-hypertensive drugs in use, dyslipidemia and statin use, presence of macro and microvascular complications, serum glycated hemoglobin and presence of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction on echocardiogram). Two different analyses were performed: one with the moderate and high fitness groups joined together and the other with only the high fitness subgroup (both with the low fitness group as the reference). Results were expressed as odds ratios with their 95% confidence intervals. A 2-tailed p-value <0.05 was regarded as significant.

Results

Paragraph # 12 Agreement between physical capacity estimated by questionnaire and measured by treadmill test with VO_{2MAX} measurement was substantial (weighted kappa: 0.63). Overall, 184 patients (32%) had low fitness, 221 (38%) moderate and 170 (30%) high fitness. Tables 1 and 2 outline the baseline characteristics of the 3 subgroups. Most of the differences among the subgroups lied between the high and the low fitness subgroups, and the moderate fitness subgroup tended to show intermediate values between them. Patients with high fitness were younger, more frequently males, less obese and with shorter diabetes duration. They

had lower prevalence of degenerative complications and arterial hypertension, used less frequently insulin and a lesser number of antihypertensive drugs than patients with low fitness. Patients with high fitness had lower values of C-reactive protein and of mean glycated hemoglobin during the first year of follow-up. Office and ambulatory SBP and PP, especially during the nighttime period, were lower in the high fitness subgroup; and they also had higher prevalences of controlled BP levels and of the normal dipping pattern. They had lower values of LVMI and aortic PWV, as well as lower prevalences of left ventricular hypertrophy and of increased aortic stiffness (PWV >12m/s).

Paragraph # 13 Results of multivariate logistic regression are shown on Tables 3 and 4. On multivariate analysis for the high and moderate vs. the low fitness subgroup (Table 3), after full statistical adjustment, a normal dipping pattern, a controlled nighttime BP (<120/70 mmHg) and a low C-reactive protein (<3 mg/L) were independently associated with moderate-high fitness, whereas a decreased aortic stiffness was of borderline significance. Otherwise, on analysis for the high vs. the low fitness subgroups (Table 4), all the 4 cardiovascular risk markers were independently associated with high fitness, after full statistical adjustments for potential confounding. In this analysis, patients with high exercise capacity had nearly 3-fold greater odds of having controlled nighttime BP levels, and more than 2-fold greater chances of having a normal dipping pattern, low C-reactive protein level and normal aortic stiffness.

Discussion

Paragraph # 14 This study investigates in a large group of type 2 diabetic patients the relationships between cardiorespiratory fitness, evaluated by a self-

reported questionnaire and by standard treadmill test in a sub-sample of patients, and four relatively novel cardiovascular risk markers: ABPM parameters (nighttime BP levels and dipping pattern), aortic stiffness and C-reactive protein. It demonstrates that diabetic patients with moderate-high fitness have a better cardiovascular risk profile than those with low fitness, and, more importantly, that these relationships are independent of conditions that can potentially impact exercise capacity, such as age, gender, obesity, smoking, diabetes duration, presence of micro and macrovascular complications, including cardiovascular autonomic neuropathy, use of anti-hypertensive medications and statins, and echocardiographic left ventricular diastolic dysfunction.

Paragraph # 15 In this study we demonstrate an inverse independent association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein levels. This finding is in accordance with the relationships reported between C-reactive protein and self-reported physical activity in multiethnic healthy populations (17). Also, studies in type 2 diabetic patients supported these findings. One, with 28 female patients, showed an inverse correlation between fitness and C-reactive protein (35); another study, with 425 men, found in a multivariate linear regression with C-reactive protein as the dependent variable an inverse relation with peak oxygen uptake, and a direct relation with percent body fat, SBP and heart rate (22). Furthermore, small studies in diabetic patients demonstrated reductions in C-reactive protein levels in the exercise intervention subgroup (24,38). However, the association between C-reactive protein and development of cardiovascular disease is still under debate in type 2 diabetes. Also, to what extent the beneficial combined effects of exercise on metabolism, inflammation and vascular function can be expected to reduce the prevalence of atherosclerotic disease in diabetic patients, is unknown yet.

Paragraph # 16 We found that patients with high fitness have lower aortic stiffness, measured by the gold standard carotid-femoral PWV (30), than those with low fitness. This finding adds significant cardiovascular risk to low fitness patients, since it has been demonstrated that increased aortic stiffness identifies diabetic patients with greater risk of cardiovascular events (12). Nonetheless, a relation between cardiorespiratory fitness and aortic stiffness has not been consistently demonstrated (35). Diabetes has been shown to accelerate age-associated arterial stiffening, mainly through non-enzymatic glycation (6), which leads to the formation of increased collagen cross-links that result in increased arterial stiffness (28). It has been hypothesized that pulsatile stretching of collagen fibers during aerobic exercise could break the collagen links resulting in a decrease in arterial stiffness (9). However, the impact of aerobic exercise on arterial stiffness in diabetic patients is still uncertain. A 3-month study with 36 elderly diabetic patients randomized to aerobic or anaerobic exercise showed a reduction in arterial stiffness in the aerobic group (33), whereas another study with 50 patients randomized to exercise training or standard treatment did not show any change in aortic stiffness after a 24-month program (32).

Paragraph # 17 The independent association, we observed, between high fitness and a better ABPM profile, particularly during the nighttime period, certainly identifies patients with a better cardiovascular risk profile. Nighttime BP levels and dipping pattern have been consistently demonstrated to predict better cardiovascular prognosis than office and daytime BPs in population-based studies (5), and in hypertensive individuals (36). However, reports on this issue in type 2 diabetes are scarcer (14,34,37). Studies assessing the prognostic value of ABPM parameters in type 2 diabetic patients are limited to white and Japanese populations, and had some methodological limitations, such as relatively small sample sizes and small number of

events (4,14,34,37), which impaired a more comprehensive multivariate analysis. Otherwise, another study with elderly diabetic patients, failed to demonstrate any prognostic importance of ambulatory BPs after multivariate adjustment (39). A meta-analysis of randomized controlled trials showed that aerobic training indeed lowers office and ambulatory BPs, and the net effect is more pronounced in hypertensive than in non-hypertensive individuals (11). The pathophysiological mechanisms underlying exercise-induced BP reduction seem to be due to a decrease in systemic vascular resistance, and attenuation of sympathetic nervous system and of renin-angiotensin system appear to be involved. A decrease in plasma renin activity and norepinephrine following aerobic training supported this hypothesis (11). Also, a reduction in insulin resistance and improvement of endothelial dysfunction are other potentially important mechanisms that may contribute to the favorable effect of endurance exercise on BP (18).

Paragraph # 18 Some limitations of this study should be mentioned. The cross-sectional design of this study precludes any causal inferences regarding the associations between high cardiorespiratory fitness and the novel cardiovascular risk markers. Another limitation is the fact that cardiorespiratory fitness was self-reported in 54% of the patients and it may be overestimated, once it is known that obese subjects tend to over-report their exercise capacity (31). However, we demonstrated a substantial correlation between self-reported fitness and that directly measured by VO_{2MAX} in a subgroup of patients on a standard treadmill test. Also, a large study supports that cardiorespiratory fitness may be accurately estimated in adult patients from clinical data and self-reported physical activity level (23). Otherwise, the fact that cardiorespiratory fitness may have been overestimated, and some patients may have been misclassified as moderate or high fitness, would attenuate the strength of the

associations between high fitness and cardiovascular risk markers. Hence, the relationships found here should be considered conservative estimates, and true associations may be even stronger. Finally, this study was carried on in a tertiary-care hospital, with predominantly middle aged to elderly individuals, so our findings may not be generalized to younger diabetic patients and to patients followed-up at primary-care centers.

Paragraph # 19 In conclusion, we demonstrated that a high exercise capacity is independently associated with novel, less traditional, cardiovascular risk factors. The strength of the study is the fact that the associations remained independent after adjustment for conditions that can negatively impact exercise capacity. In perspective, to what extent the combined beneficial effects of exercise on metabolism and on traditional and less conventional risk factors, such as ABPM parameters, aortic stiffness and C-reactive protein, can be expected to reduce atherosclerotic cardiovascular disease remains unclear and should be investigated in future interventional prospective studies.

Acknowledgements: Results of the present study do not constitute endorsement by the ACSM. The study was supported by research grants from Conselho Brasileiro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and from Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). There is no conflict of interest among the authors.

References

- 1- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28:1462-536.
- 2- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al.. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9Suppl):S498-504.
- 3- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al.. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity: validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26(3):485-90.
- 4- Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, et al.. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *Hypertension.* 2007;25(12):2479-85.
- 5- Boggia J, Li Y, Thijs L, et al.. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370(9594):1219-29.
- 6- Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2003;26(7):2133-8.
- 7- Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2009;205(2):472-6.

- 8- Cardoso CR, Leite NC, Freitas L, Dias SB, Muxfeld ES, Salles GF. Pattern of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetic patients with cardiovascular dysautonomy. *Hypertens Res.* 2008;31(5):865-72.
- 9- Cencetti S, Lagi A, Cipriani M, Fattorini L, Bandinelli G, Bernardi L. Autonomic control of the cerebral circulation during normal and impaired peripheral circulatory control. *Heart.* 1999;82(3):365-72.
- 10-Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al.. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(1):83-8.
- 11-Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):667-75.
- 12-Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002;106(16):2085-90.
- 13-Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55(4):613-8.
- 14-Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, et al.. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2008;21(4):443-50.
- 15- 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
- 16-Foster C, Jackson AS, Pollock ML, et al.. Generalized equations for predicting functional capacity from treadmill performance. *Am Heart J*. 1984;107(6):1229-34.
- 17-Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol*. 2001;153(3):242-50.
- 18-Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al.. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100(11):1194-202.
- 19-Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al.. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989;64(10):651-4.
- 20-Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al.. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):96-105.
- 21-Jackson AS, Blair SN, Mahar MT, Wier LT, Ross RM, Stuteville JE. Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc*. 1990;22(6):863-70.
- 22-Jae SY, Heffernan KS, Lee MK, Fernhall B, Park WH. Relation of cardiorespiratory fitness to inflammatory markers, fibrinolytic factors, and lipoprotein (a) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):700-3.

- 23-Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, et al.. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing. *Am J Prev Med.* 2005;29(3):185-93.
- 24-Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et al.. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(6):837-43.
- 25-Knudsen ST, Laugesen E, Hansen KW, Bek T, Mogensen CE, Poulsen PL. Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2009;52(4):698-704.
- 26-Kohl HW, Blair SN, Paffenbarger RS Jr, Macera CA, Kronenfeld JJ. A mail survey of physical activity habits as related to measured physical fitness. *Am J Epidemiol.* 1988;127(6):1228-39.
- 27-Kokkinos P, Myers J, Nylen E, et al.. Exercise capacity and all-cause mortality in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(4):623-8.
- 28-Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics.* 1977;33(1):363-74.
- 29- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
- 30-Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, et al.. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *New Engl J Med.* 1992;327(27):1893-8.

- 31-Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, et al.. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;103(7):972-7.
- 32-Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1531-5.
- 33-Mannucci E, Lambertucci L, Monami M, et al.. Pulse pressure and mortality in hypertensive type 2 diabetic patients. A cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(3):172-5.
- 34-McGavock JM, Mandic S, Vonder Muhll I, et al.. Low cardiorespiratory fitness is associated with elevated C-reactive protein levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(2):320-5.
- 35-Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):874-80.
- 36-Nakano S, Ito T, Furuya K, et al.. Ambulatory blood pressure level rather than dipper/nondipper status predicts vascular events in type 2 diabetic subjects. *Hypertens Res.* 2004;27(9):647-56.
- 37-Oberbach A, Tönjes A, Klötting N, et al.. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(4):577-85.
- 38-Palmas W, Pickering TG, Teresi J, et al.. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus. *Hypertension.* 2009;53(2):120-7.

39-Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-63.

Table 1: Baseline characteristics of patients according to fitness grades.

| Variables | Patients with low fitness (n=184) | Patients with moderate fitness (n=221) | Patients with high fitness (n=170) | P-value |
|---|-----------------------------------|--|------------------------------------|---------|
| Age (years) | 62.4 (9.7) | 60.5 (8.9) | 58.3 (9.6) * | <0.001 |
| Male gender (%) | 33.2 | 33.0 | 49.4 † | 0.001 |
| Abdominal circumference (cm) | 104.6 (11.8) | 101.1 (11.1) † | 101.1 (9.8) † | 0.002 |
| Body mass index (kg/m ²) | 30.4 (5.4) | 29.2 (5.0) ‡ | 29.1 (3.9) ‡ | 0.015 |
| Smoking status (%) | | | | 0.82 |
| Never | 57.6 | 52.0 | 54.7 | |
| Current | 7.1 | 6.8 | 6.5 | |
| Past | 35.3 | 41.2 | 38.3 | |
| Dyslipidemia | 87.4 | 86.9 | 88.2 | 0.92 |
| Diabetes duration (years) | 11.7 (8.4) | 9.2 (8.1) † | 9.2 (8.3) † | 0.001 |
| Diabetes treatment (%) | | | | |
| Metformin | 83.7 | 88.7 | 84.7 | 0.31 |
| Sulfonylureas | 44.6 | 39.4 | 50.0 | 0.11 |
| Insulin | 56.0 | 44.8 | 42.9 ‡ | 0.025 |
| Arterial Hypertension (%) | 91.3 | 87.3 | 79.4 † | 0.004 |
| Number of antihypertensive drugs in use | 2.8 (1.3) | 2.5 (1.3) | 2.1 (1.4) * | <0.001 |
| Macrovascular complications (%) | | | | |
| Coronary heart disease | 26.6 | 11.3 * | 12.4 † | <0.001 |
| Cerebrovascular disease | 17.9 | 9.5 † | 2.4 * | <0.001 |
| Peripheral arterial disease | 29.9 | 14.9 * | 7.1 * | <0.001 |
| Microvascular complications (%) | | | | |

| | | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|--------|
| Retinopathy | 43.0 | 30.2 ‡ | 29.8 ‡ | 0.012 |
| Nephropathy | 37.4 | 32.6 | 23.7 ‡ | 0.020 |
| Peripheral neuropathy | 40.8 | 27.6 † | 21.2 * | <0.001 |
| Cardiovascular dysautonomy | 17.0 | 14.5 | 17.2 | 0.74 |
| Laboratory variables | | | | |
| Fasting glucose (mmol/L) | 9.10 (3.77) | 8.71 (3.72) | 8.45 (3.33) | 0.23 |
| Glicated hemoglobin (%) | 8.0 (1.9) | 8.0 (1.9) | 7.7 (1.6) | 0.12 |
| Mean glicated hemoglobin during the first year of follow-up (%) | 7.9 (1.6) | 7.7 (1.5) | 7.4 (1.3) ‡ | 0.017 |
| Total cholesterol (mmol/L) | 5.04 (1.19) | 5.15 (1.19) | 5.12 (1.21) | 0.74 |
| HDL-cholesterol (mmol/L) | 1.06 (0.29) | 1.11 (0.30) | 1.11 (0.31) | 0.23 |
| Triglycerides (mmol/L) | 1.65 (1.13-2.48) | 1.64 (1.08-2.35) | 1.51 (1.09-2.48) | 0.58 |
| Leucocytes (x10 ⁹ /L) | 7.5 (2.2) | 7.4 (2.1) | 7.0 (2.0) | 0.059 |
| C-reactive protein (mg/L) | 3.9 (1.6-7.7) | 2.5 (1.1-5.9) ‡ | 2.3 (0.9-5.2) † | 0.002 |
| C-reactive protein >3.0 mg/L | 59.6 | 45.3 ‡ | 40.1 * | 0.001 |
| Creatinine (µmol/L) | 84 (28) | 77 (22) † | 78 (22) ‡ | 0.010 |
| Microalbuminuria (mg/24h) | 14.9 (7.3-50.7) | 13.8 (7.2-44.7) | 12.6 (7.1-27.7) | 0.13 |
| Creatinine clearance (ml/min/1.73m ²) | 80 (37) | 93 (38) † | 96 (43) * | <0.001 |

Values are means (standard deviations) for normally-distributed continuous data, medians (interquartile range) for asymmetrically-distributed continuous data, and proportions for categorical data.

P-values are for overall comparisons among all subgroups (by ANOVA, Kruskal-Wallis or χ^2 test).

* p <0.001, † p <0.01, ‡ p <0.05 are for Bonferroni's post-hoc comparisons with the reference category with low fitness.

Abbreviations: HDL: high-density lipoprotein.

Table 2: Office and ambulatory blood pressures, aortic stiffness and echocardiographic variables in patients grouped according to fitness grades.

| Variables | Patients with low fitness (n=183) | Patients with moderate fitness (n=215) | Patients with high fitness (n=166) | P-value |
|---------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|---------|
| Systolic blood pressure (mmHg) | | | | |
| Office | 152 (26) | 149 (25) | 144 (22) ‡ | 0.015 |
| Ambulatory 24-hour | 131 (17) | 129 (15) | 126 (13) ‡ | 0.019 |
| Ambulatory daytime | 133 (17) | 131 (16) | 129 (13) | 0.11 |
| Ambulatory nighttime | 126 (20) | 120 (17) ‡ | 117 (15) * | <0.001 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | | | | |
| Office | 85 (14) | 85 (14) | 84 (12) | 0.54 |
| Ambulatory 24-hour | 73 (10) | 74 (10) | 74 (9) | 0.82 |
| Ambulatory daytime | 75 (11) | 76 (10) | 75 (10) | 0.78 |
| Ambulatory nighttime | 69 (11) | 69 (11) | 67 (10) | 0.33 |
| Pulse Pressure (mmHg) | | | | |
| Office | 67 (21) | 64 (20) | 60 (18) † | 0.009 |
| Ambulatory 24-hour | 58 (11) | 54 (10) † | 53 (9) * | <0.001 |
| Ambulatory daytime | 57 (11) | 56 (11) | 53 (9) † | 0.002 |
| Ambulatory nighttime | 57 (12) | 52 (11) * | 50 (10) * | <0.001 |
| Office BP <140/90 mmHg (%) | 29.9 | 37.6 | 38.8 | 0.15 |
| 24-hour BP <130/80 mmHg (%) | 52.4 | 52.9 | 58.2 | 0.49 |
| Nighttime BP <120/70 mmHg (%) | 38.2 | 49.0 † | 63.9 * | <0.001 |
| Dipper pattern (%) | 29.4 | 44.7 * | 51.3 * | <0.001 |

Aortic stiffness

| | | | | |
|--|------------|------------|--------------|--------|
| Aortic pulse wave velocity (m/s) | 11.4 (2.2) | 11.0 (2.5) | 10.7 (2.4) ‡ | 0.019 |
| Aortic pulse wave velocity >12 m/s (%) | 41.8 | 28.7 † | 18.0 * | <0.001 |

Echocardiographic data

| | | | | |
|-----------------------------------|-------------|---------------|---------------|--------|
| LVMI (g/m ^{2.7}) | 65.3 (22.4) | 57.5 (19.8) * | 57.2 (20.6) * | <0.001 |
| Left ventricular hypertrophy (%)§ | 81.8 | 68.9 † | 69.9 † | 0.008 |
| Abnormal LV filling (%) | 84.1 | 80.4 | 76.2 | 0.19 |

Values are means (standard deviations) or proportions.

P-values are for overall comparisons among all subgroups (by ANOVA or χ^2 test).

* p <0.001, † p <0.01, ‡ p <0.05 are for Bonferroni's post-hoc comparisons with the reference category with low fitness.

§ Left ventricular hypertrophy was defined as LVMI >44 g/m^{2.7} in women and >48 g/m^{2.7} in men.

Abbreviations: LVMI: left ventricular mass indexed to height^{2.7}; LV: left ventricular.

Table 3: Logistic regression results for the independent associations between moderate-high fitness (vs. the low fitness subgroup) and ambulatory blood pressure parameters, serum inflammatory markers, and aortic stiffness.

| Variables | Crude Unadjusted | | Multivariate Adjusted * | |
|------------------------------------|------------------|---------|-------------------------|---------|
| | OR (95%CI) | P-value | OR (95%CI) | P-value |
| ABPM parameters | | | | |
| Nighttime BP <120/70 mmHg | 1.99 (1.37-2.91) | <0.001 | 1.64 (1.08-2.50) | 0.022 |
| Dipper pattern (vs. non-dipping) | 2.16 (1.45-3.22) | <0.001 | 1.77 (1.15-2.73) | 0.010 |
| Inflammatory markers | | | | |
| C-reactive protein <3.0 mg/L | 1.86 (1.26-2.74) | 0.002 | 1.88 (1.22-2.90) | 0.004 |
| Aortic stiffness | | | | |
| Aortic Pulse Wave Velocity <12 m/s | 2.22 (1.49-3.32) | <0.001 | 1.58 (0.94-2.54) | 0.085 |

* Adjusted for age, gender, body mass index, smoking status, diabetes duration, arterial hypertension and current anti-hypertensive treatment (number and class of anti-hypertensive drugs in use), dyslipidemia and statin use, presence of macro and microvascular complications, serum glycosylated hemoglobin and presence of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction on echocardiogram. Analyses of aortic stiffness were further adjusted for blood pressure and heart rate obtained during pulse wave velocity measurement.

Abbreviations: OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval; ABPM: ambulatory blood pressure monitoring.

Table 4: Logistic regression results for the independent associations between high fitness (vs. the low fitness subgroup) and ambulatory blood pressure parameters, serum inflammatory markers, and aortic stiffness.

| Variables | Crude Unadjusted | | Multivariate Adjusted * | |
|------------------------------------|------------------|---------|-------------------------|---------|
| | OR (95%CI) | P-value | OR (95%CI) | P-value |
| ABPM parameters | | | | |
| Nighttime BP <120/70 mmHg | 2.73 (1.73-4.29) | <0.001 | 2.84 (1.65-4.89) | <0.001 |
| Dipper pattern (vs. non-dipping) | 2.52 (1.59-4.01) | <0.001 | 2.39 (1.38-4.14) | 0.002 |
| Inflammatory markers | | | | |
| C-reactive protein <3.0 mg/L | 2.12 (1.33-3.37) | 0.001 | 2.30 (1.31-4.03) | 0.004 |
| Aortic stiffness | | | | |
| Aortic Pulse Wave Velocity <12 m/s | 3.15 (1.88-5.29) | <0.001 | 2.15 (1.11-4.17) | 0.023 |

* Adjusted for the same covariates as in Table 3.

Abbreviations: OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval; ABPM: ambulatory blood pressure monitoring.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)