

PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO NA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL DE PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES MELLITUS

The role of physical exercise in endothelial dysfunction of patients with Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus

Artigo de revisão

RESUMO

Pacientes com síndrome metabólica e diabetes mellitus têm morbidade e mortalidade cardiovascular aumentada. A disfunção endotelial tem sido implicada na patogênese da doença vascular diabética. Essa função anormal ocorre precocemente antes da manifestação da doença cardiovascular, caracterizando-se por redução do vasorelaxamento dependente do endotélio. Neste sentido, intervenções com a L-arginina, drogas de redução lipídicas (estatinas), antioxidantes (vitamina C) e exercício físico, parecem restaurar a função endotelial anormal. O exercício físico aumenta a síntese de óxido nítrico, melhorando o vasorelaxamento vascular nesses pacientes. O objetivo desse trabalho foi de abordar a função endotelial prejudicada no paciente com síndrome metabólica e diabetes mellitus, destacando o papel do exercício físico na melhora desta. Metodologicamente, fez-se uma revisão de literatura através de uma pesquisa na base de dados Medline, buscando, especificamente, estudos que tinham relação direta com o objetivo do trabalho. Foram listados 287 trabalhos, selecionando-se 79. Os critérios utilizados foram: estudos randomizados com grupos controles; com ao menos quatro semanas de intervenção; em populações com síndrome metabólica, resistentes à insulina e diabéticos; publicação completa em jornal examinado e revisado; todas as medidas de avaliação endotelial antes, durante e depois da intervenção estavam disponíveis; e estudos de revisão. A partir das pesquisas estudadas, conclui-se que o paciente com síndrome metabólica e diabetes mellitus tem disfunção endotelial, e considera-se que a mesma precede a doença cardiovascular. O exercício físico é considerado uma boa intervenção por melhorar a vasodilatação.

Descritores: Síndrome Metabólica; Resistência a insulina; Diabetes Mellitus; Endotélio Vascular; Exercício Físico.

ABSTRACT

Patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus have an increased cardiovascular morbidity and mortality. The endothelial dysfunction has been implicated in the pathogenesis of the vascular diabetic disease. This abnormal function occurs prematurely before the cardiovascular disease, manifestation being characterized by a reduction of the vasorelaxation dependent of the endothelium. Therein, interventions as L-arginine, drugs to lowering lipids, (statins), antioxidants (vitamin C) and physical exercise seem to restore the abnormal endothelial function. Physical exercise increases the synthesis of nitric oxide, improving the vascular vasorelaxation in these patients. The objective of this study was to approach the injured endothelial function in the patient with metabolic syndrome and diabetes mellitus, highlighting the role of physical exercise on its recovery. Methodologically, a review of the literature was accomplished by means of a research in Medline databases, searching specifically for studies directly related to the objective of this work. Two hundred eighty-seven studies were listed, from which 79 were selected. The criteria used were: randomized studies with control groups; with at least four weeks of intervention; in populations with metabolic syndrome, insulin resistant and diabetics; complete examined and revised publication in journal; all measures of endothelial evaluation before, during and after the intervention were available; as well as review studies. From the studied researches, it is concluded that the patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus have endothelial dysfunction and it is considered to precede cardiovascular disease. Physical exercise is considered a good intervention because improves artery vasodilatation.

Descriptors: Metabolic Syndrome; Insulin Resistance; Diabetes Mellitus; Vascular Endothelium; Physical Exercise.

Carlos Alberto da Silva⁽¹⁾
José Carlos Grandó⁽²⁾

- 1) Educador físico, Professor doutor da Universidade Regional de Blumenau – FURB, Blumenau- SC
- 2) Educador físico, Professor mestre da FURB, Blumenau-SC

Recebido em: 29/03/2007
Revisado em: 16/04/2007
Aceito em: 28/05/2007

INTRODUÇÃO

O estado de síndrome metabólica (SM), relacionado, principalmente, pela obesidade central e diabetes *mellitus* (DM) ou seu precursor, tolerância à glicose prejudicada (IG)⁽¹⁾, é caracterizado por uma capacidade reduzida da insulina em estimular a entrada de glicose nas células musculares e adipócitos, inibindo a lipólise no tecido adiposo⁽²⁾. Isso ocorre devido a um inapropriado nível de insulina no plasma necessário para manter a homeostase metabólica⁽³⁾. A SM mediada pela disposição de glicose não está limitada a pacientes com DM, podendo ser demonstrada em indivíduos não-diabéticos, especialmente em obesos^(4,5). O risco de doença cardiovascular (DCV) está aumentado em pacientes com SM e DM, onde esta pode ter um papel de causa, embora as ações fisiológicas diversas da insulina sugerem que outros mecanismos patofisiológicos sejam responsáveis também para o risco elevado de DCV⁽⁶⁾. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 194 milhões de sujeitos têm diabetes ao redor do mundo, e este número pode duplicar até o ano de 2025. Isto está ocorrendo devido ao crescimento da população, idade, dietas não saudáveis, obesidade e estilo de vida sedentário⁽⁷⁾. Existem diferentes tipos de diabetes *mellitus*, e o de maior prevalência, alcançando entre 90 e 95% do total de casos, é o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM Tipo 2), o qual acomete indivíduos de meia idade, e atribui-se sua causa a uma forte predisposição genética, além de fatores ambientais, tais como: sedentarismo e um excesso de ingestão calórica⁽⁸⁾. O diabetes *mellitus* está associado a um aumento marcante de doença cardiovascular, e esse agravo parece ser causado num estado pré-diabético⁽⁹⁾.

Geralmente, anterior ao Diabetes, vem a síndrome metabólica, que é caracterizada pela soma de três ou mais fatores de risco cardiovascular, correspondente glicose elevada, obesidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica, triglicérides elevados e HDL-colesterol baixo⁽¹⁰⁾. Ela é uma complicação dos fatores caracterizados pela resistência à insulina, combinados com outros fatores de risco cardiovasculares. A International Diabetes Federation (IDF) acredita que a síndrome metabólica está potencializando o DM Tipo 2 e a doença cardiovascular⁽¹¹⁾. Os fatores de risco incluem aqueles apontados pelo ATP III, como hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e HDL colesterol baixo⁽¹²⁾.

Mudanças funcionais da parede arterial podem favorecer o desenvolvimento de DCV em pacientes com SM e DM. O termo disfunção endotelial surgiu na literatura científica de maneira a rotular convenientemente a alteração da função do endotélio vascular. Existe evidência de que a função vascular difere entre os pacientes com DM Tipo 1 e DM

Tipo 2⁽¹³⁾. O reconhecimento de que o endotélio vascular não é somente uma camada em linha dos vasos sanguíneos, mas que também tem um papel vital na manutenção do fluxo sanguíneo, tônus vascular e permeabilidade, levou a uma apreciação de que a disfunção endotelial é central a muitas doenças vasculares, incluindo a DCV, SM e o DM^(14,15).

O objetivo desta revisão é abordar as relações entre função e disfunção endotelial na SM e DM, destacando o papel do exercício físico na melhora do endotélio vascular prejudicado.

Metodologicamente, os artigos desta presente revisão foram identificados em uma pesquisa de literatura, utilizando-se a base de dados Medline, especificamente, os que tinham relação direta com o objetivo do trabalho. Foram relacionados 287 trabalhos, aceitando-se 79. Esta pesquisa ficou restrita a artigos em língua inglesa. Compreendendo o período de 1990 a 2005. Como combinação de termos, utilizaram-se as expressões: disfunção endotelial como palavras em títulos; SM, resistência à insulina (RI), DM e exercício físico, como palavras em qualquer parte do trabalho. Os critérios para sua aceitação foram: estudos randomizados controlados com grupos controles com ao menos quatro semanas de intervenção em populações com síndrome metabólica, resistentes à insulina e diabéticos; publicação completa em jornal examinado e revisado; todas as medidas da avaliação endotelial antes, durante e depois da intervenção estavam disponíveis; revisões abordando patofisiologia, aspectos moleculares e intervenções farmacológicas e não-farmacológicas da função endotelial na síndrome metabólica e diabetes *mellitus*.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES MELLITUS

A progressão da doença macrovascular na SM e no DM está relacionada aos mecanismos de disfunção endotelial^(16,17). A influência de alterações no metabolismo de glicídios (hiperglicemia) e de lipídios, como a glicação não-enzimática de proteínas intra e extracelulares, metabolismo de glicose via aldose-redutase com alterações da concentração de sorbitol-mioinositol, aumento da síntese “de novo” do diacilglicerol proveniente de intermediários glicolíticos e subsequente ativação da via da proteína quinase C, e aumento da oxidação de proteínas e lipídeos, parece estar diretamente relacionada com a disfunção endotelial⁽¹⁸⁻²¹⁾. O acentuado aumento do metabolismo da glicose, na hiperglicemia diabética, está associado a uma formação aumentada de radicais livres (espécies de oxigênio reativo, que, por conter elétrons não-pareados são instáveis, mostrando intensa reatividade química, reagindo localmente, aceitando ou doando elétrons a outras moléculas para alcançar um estado mais estável)^(22,23). Exemplos de

radicais livres e algumas fontes: radical hidroxila (OH), ânion superóxido (O₂⁻), metais de transição, como o ferro e cobre, peroxinitrito (ONOO⁻), enzima conversora de angiotensina (ACE), lipoproteína de baixa densidade (LDL), ativador mitogênico de proteína quinase (MAPK), nicotinamida dinucleotida (fosfato) (NADH/NADPH), fator nuclear kappa B (NF-[Kappa]B), lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (ox-LDL), superóxido desmutase (SOD)⁽²⁴⁾.

Hiperinsulinemia compensatória ou RI tem sido identificada como um defeito inicial no desenvolvimento do DM, particularmente na presença de obesidade, sedentarismo ou dietas ricas em gordura^(25,26). Tem sido proposto que a hiperinsulinemia seria um fator de risco independente para aterosclerose⁽²⁷⁾. Pode ser intensamente aterogênico, estimulando a produção de lipídios, proliferação de células muscular lisa, síntese de colágeno e a produção de vários fatores de crescimento^(28,29). Enquanto muita atenção foi dirigida à toxicidade da glicose, a possibilidade de toxicidade da insulina recebeu pouco interesse⁽³⁰⁾. A SM vascular parece ser o fator principal na patologia vascular associada com: obesidade central; hipertensão arterial sistêmica (HAS); dislipidemia; e DM. Os papéis relativos da SM e hiperinsulinemia na patologia vascular têm sido amplamente discutidos, mas nenhum dado definitivo provém um meio objetivo de avaliar separadamente as contribuições⁽³¹⁾. Dados epidemiológicos disponíveis sugerem uma associação entre a hiperinsulinemia e DCV, mas isso pode ser interpretado igualmente como um reflexo da SM⁽³²⁾.

Importante consideração deve ser dada ao estudo de Gaenzer e Cols⁽³³⁾, no qual evidenciam que, se por um lado, a hiperinsulinemia endógena prejudica o endotélio vascular, por outro, a infusão demonstrou melhorar a função endotelial de indivíduos com DM Tipo 2. Porém, Playford & Watts⁽¹⁾ dizem que essa melhora ocorrida pela infusão de insulina está presente somente em indivíduos normais, o qual potencializa a vasodilatação pela acetilcolina, através da liberação de óxido nítrico (ON) das células endoteliais. Portanto, a resposta vasodilatadora à insulina é perdida na SM, e o fluxo sanguíneo ao músculo esquelético é diminuído, possivelmente pela sensibilidade adrenérgica aumentada⁽³⁴⁾.

Inferindo-se sobre a base molecular da SM, o gene GLUT4, propriamente dito, está normal no DM. Por outro lado, os que parecem ter uma maior associação com a SM são os ácidos graxos livres (AGL) e triglicerídios⁽³⁵⁾. Os AGL parecem atrapalhar a ativação de insulina do GLUT4, podendo ser pelo efeito no tráfego vesicular, por inibir a atividade de GLUT4, ou por interferir na cascata sinalizadora de insulina⁽³⁶⁾.

A SM na disfunção endotelial está diretamente relacionada com marcadores celulares homeostáticos,

inflamatórios e endoteliais⁽³⁷⁾. Estes marcadores celulares ou fatores derivados do endotélio podem modificar profundamente a função plaquetária, bem como o estado contrátil e proliferativo das células musculares lisas vasculares (VSMC) (vascular smooth muscles cells), como: fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF) (endothelium-derived relaxing factor), ON, prostaciclina (PGI₂), os quais são vasodilatadores e potentes inibidores da função plaquetária, e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) (endothelium-derived hyperpolarizing factor). As células endoteliais podem também produzir substâncias vasoconstritoras e promotoras de crescimento celular (por estimular a proliferação das VSMC), tais como: endotelina-1 (ET-1)⁽³⁸⁾, angiotensina II, tromboxane A₂ e prostaglandina A₂ (PGH 2). Outros marcadores também estão alterados, como: proteína C-reativa (CRP)⁽³⁹⁾, fator von Willebrand (vWF)⁽⁴⁰⁾, trombomodulina⁽⁴¹⁾, selectina-E, molécula de adesão intracelular (ICAM), molécula de adesão à célula vascular (VCAM), fator de necrose tumoral- (TNF-)⁽⁴²⁾, inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 (PAI-1), ativador do tecido do plasminogênio (t-PA), inibidor do caminho do fator de tecido (TFPI) e fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1)⁽⁴³⁾.

Portanto, parece que o papel da SM e DM, bem como o possível envolvimento confundidor de outros fatores de DCV, como obesidade central⁽⁴⁴⁾, HAS⁽⁴⁵⁾ e dislipidemia, dão evidências de que na disfunção vascular o papel protetor do endotélio está diminuído, ao passo que a produção de mediadores vasoconstritores, pró-agregatórios e pró-mitogênicos estão mantidos ou acentuados.

Óxido Nítrico Versus Endotelina

Um aspecto central da função endotelial prejudicada na presença de SM e DM, bem como de fatores para DCV, é o prejuízo na bioatividade do ON derivado do endotélio (NOED)⁽⁴⁶⁾. Presumivelmente, existe uma perda de produção endotelial e/ou biodisponibilidade de ON nestas desordens⁽⁴⁷⁾. O ON é sintetizado da L-arginina precursora, em uma reação catalisada pela síntese endotelial de ON (NOS) e continuamente liberada do endotélio. O NOED regula o tônus vascular através de uma ação dilatadora sobre as células vasculares do músculo liso que dependem da ativação de guanilate ciclase e estimula a geração de GMP cíclico (cGMP), o qual, por sua vez, leva a uma diminuição nos níveis intracelulares de Ca⁺⁺, resultando em um relaxamento do músculo liso e vasodilatação⁽⁴⁸⁾. Numerosas condições caracterizadas por uma disponibilidade prejudicada de ON foram associadas à síntese acentuada de ET-1⁽⁴⁹⁾.

Evidência sugerindo uma ligação entre insulina e ET-1 provê uma nova dimensão a essa questão⁽³¹⁾. De particular

interesse são as descobertas que destacam um efeito significativo da insulina em estimular diretamente a produção e liberação de ET-1 das células endoteliais⁽⁵⁰⁾. A ET-1 é um potente vasoconstritor peptídico secretado pelas células endoteliais em resposta à insulina e a outros agonistas⁽⁵¹⁾. Os níveis circulantes deste vasoconstritor estão elevados em pacientes com SM⁽⁵²⁾ e naqueles com aterosclerose⁽⁵³⁾, sugerindo uma possível ligação patogênica. Porém, sua concentração sérica, em indivíduos normais, é baixa. Os níveis circulantes de ET-1 foram registrados⁽⁵⁴⁾, mas não em todos⁽⁵⁵⁾ os estudos de SM em humanos. A elevação de ET-1 foi registrada ser proporcional à hiperinsulinemia⁽⁵⁶⁾, e a perda de peso devido à dieta e ao exercício físico pode reduzir as concentrações de insulina e ET-1⁽⁵⁷⁾. Além disso, elevações dos níveis circulantes de insulina por administração exógena em controles normais e em pacientes com SM mostraram elevar agudamente a ET-1 circulante⁽⁵⁸⁾, embora descobertas contrárias existam⁽⁵⁹⁾.

PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO

As manifestações clínicas da DCV dependem de alguns processos patofisiológicos inter-relacionados, dos quais a disfunção endotelial é apenas um⁽⁶⁰⁾. Alguns autores afirmam que o endotélio tem um papel vital na aterosclerose e em suas manifestações^(61,62). Diante disso, tratar precocemente a disfunção endotelial poderá estacionar ou regredir esse quadro, podendo evitar a doença cardiovascular. Para tanto, a literatura mostra modelos de tratamento da disfunção endotelial: em terapias de tratamento farmacológico (como drogas usadas na redução de colesterol⁽⁶³⁾, antioxidantes⁽⁶⁴⁾, estrógeno, bloqueadores de canais de Ca⁺⁺, L-arginina)⁽⁶⁵⁾; e não-farmacológica (exercício físico)⁽⁶⁶⁾.

O exercício físico parece ser um meio eficaz em melhorar a função endotelial anormal em indivíduos com SM e DM. Há uns 20 anos, estudos vêm mostrando cada vez mais evidências de que o exercício físico pode modificar o controle da resistência vascular⁽⁶⁷⁾. A vasodilatação dependente do endotélio, não está prejudicada somente com a DCV evidente, mas também com fatores de risco vasculares convencionais, como na SM e no DM, que podem melhorar com intervenções apropriadas. Em pacientes DM Tipo 2 (não dependentes de insulina), a função dependente do endotélio, geralmente, encontra-se deprimida⁽⁶⁸⁾. A disfunção endotelial é considerada ser uma manifestação prematura e integral da DCV (aterosclerótica), e que a melhora dessa função reflete benefício antiaterogênico. Percebeu-se que o exercício físico ou aumentos crônicos no fluxo de sangue induzem a melhora na função vascular dependente do endotélio⁽⁶⁹⁾.

O fato de na SM e DM a função endotelial estar anormal, faz do exercício físico um importante aliado no tratamento

dos indivíduos com estas características. No estudo de Di Carli e cols.⁽⁶⁸⁾, com 35 indivíduos, 18 DM Tipo 1, 17 DM Tipo 2 e 11 controles, usando a tomografia de emissão de positrons como avaliação, verificou-se que, nos pacientes com DM, a função endotelial estava prejudicada, o que não aconteceu no grupo controle. A principal nova descoberta dos últimos anos é de que o exercício físico melhora a função endotelial, prejudicada na SM e DM. Maiorana e cols.⁽⁶⁹⁾ em seu estudo com 15 pacientes diabéticos, divididos em dois grupos, tendo um dos grupos participando de 8 semanas de treinamento de exercício aeróbio, evidenciaram que houve melhora da função endotelial. Isto está de acordo com outros estudos que envolveram pacientes com outros fatores de risco para a doença cardiovascular^(70,71). Indícios levam a alencar que esta melhora da função endotelial ocorre pelo aumento na biodisponibilidade da eNOS.

A relevância clínica potencial destas descobertas está destacada pelo papel crítico de ON como uma molécula antiaterogênica. Descobertas prévias de que intervenções que possam melhorar a função endotelial⁽⁶⁷⁻⁷¹⁾ estão associados com morbidade e mortalidade melhorada, fato comum em pacientes com SM e DM Tipo 2. Os efeitos benéficos do exercício físico sobre a função vascular estão relacionados ao: fluxo elevado (implicando em adaptações crônicas do sistema vasodilatador); despojo do estresse sobre o endotélio (não somente pelo fluxo elevado, mas também pelas alterações hemodinâmicas, frequência cardíaca e pressão arterial, e efeitos metabólicos perto da vascularidade); efeitos metabólicos gerais; e aumento sustentável sobre a síntese de ON⁽⁶⁹⁾.

Lavrencic e cols.⁽⁷⁰⁾ estudaram 30 homens saudáveis com síndrome metabólica, avaliados pelo Eco-Doppler-Ultrassom da artéria braquial, após uma intervenção com exercício físico aeróbio, durante 12 semanas, 3 vezes por semana, na qual melhorou a dilatação dependente do endotélio com uma resposta sistêmica. Maiorana e cols.⁽⁶⁹⁾ confirmam esse achado, destacando que o efeito do exercício físico parece ser generalizado e não restrito ao leito vascular do músculo esquelético especificamente treinado.

Rigla e cols.⁽⁷¹⁾, avaliando 27 pacientes DM Tipo 1 e DM Tipo 2 com exame de sangue laboratorial, que fizeram exercício físico aeróbio, 3 vezes por semana, durante 3 meses, com uma intensidade de 65% a 75% da Fcmáxima, obtida por teste de esforço, mostraram que em adição a melhorar outras anormalidades metabólicas, o exercício físico normalizou as altas concentrações de trombomodulina (TM) no plasma.

Fato importante nesse tipo de intervenção é que, além de ter influência na função do endotélio vascular, outros benefícios são adquiridos por esse tipo de paciente, como: as condições cardiorespiratórias e musculares são melhoradas, implicando em associação com menores riscos de DCV⁽⁷²⁾;

a pressão arterial (PA) está fortemente melhorada⁽⁷³⁾; o exercício físico aeróbio providencia um perfil menos aterogênico de lipídios⁽⁷⁴⁾; melhora da sensibilidade à insulina, fato que melhora os fatores de risco da DCV; melhora marcante o controle glicêmico⁽⁷⁵⁾; contribui para mudanças na composição corporal (diminui a obesidade); e bem estar psicológico⁽⁷⁶⁾.

A inatividade física resulta em sensibilidade à insulina diminuída⁽⁷⁷⁾. No estudo de Duncan e cols.⁽⁷⁸⁾ com exercício físico aeróbio, 6 meses de duração, avaliando a sensibilidade à insulina em 18 indivíduos sedentários, observaram que aumentou a atividade de sensibilidade à insulina, sem perda de peso e mudanças de lipídios de jejum. Pérez-Martin, Raynauld e Mercier⁽⁴⁾ chegaram a esse mesmo achado. Por outro lado, bastam 5 dias de destreinamento para reduzir significativamente a melhora induzida pelo treinamento na ação da insulina, e concomitantemente na entrada muscular de glicose⁽⁷⁹⁾. Entretanto, o exercício físico aeróbio regular, além de influenciar positivamente o metabolismo de glicose em estados de resistência à insulina, melhora também outros fatores da síndrome metabólica.

CONCLUSÕES

O estado de RI diminui a capacidade da insulina em estimular a entrada de glicose nas células musculares e adipócitos. O risco de DCV está aumentado na SM e DM, e inicialmente na DCV parece ocorrer disfunção do endotélio vascular.

A hiperinsulinemia, quadro encontrado na SM e DM, está associada a uma formação de radicais livres, como o OH ou O₂⁻. Ela está identificada como um defeito inicial no desenvolvimento do DM, intensificando a aterogênese, pela estimulação de lipídios, proliferação de VSMC, síntese de colágenos e produção de alguns fatores de crescimento. A SM associada com a obesidade central, HAS, dislipidemia e DM, está diretamente relacionada com a patologia vascular. Doses aumentadas de insulina exógena, agudamente, parecem melhorar a disfunção endotelial, embora doses aumentadas endógenas pareçam prejudicar a função endotelial normal. Os AGL e triglicéridios parecem prejudicar a ativação de insulina no GLUT4.

Ocorre um prejuízo na biodisponibilidade de ON, sendo este considerado um aspecto central da disfunção endotelial na presença de SM e DM. Outro aspecto é a produção elevada de ET-1, que é um potente vasoconstritor, nos pacientes com SM e DM.

Dentre os meios de intervenção, o exercício físico aeróbio parece ser uma abordagem eficaz no tratamento da disfunção endotelial em pacientes com SM e DM, além de promover outras melhoras metabólicas e hemodinâmicas.

REFERÊNCIAS

1. Playford D, Watts GF. Endothelial dysfunction, insulin resistance and diabetes: exploring the web of causality. *Aust N Z J Med* 1999; 29(4):523-34.
2. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *J Diabet Complicat* 2002; 16:92-102.
3. O'Doherty R, Stein D, Foley J. Insulin resistance. *Diabetologia* 1997; 40:B10-5.
4. Pérez-Martin A, Raynaud E, Mercier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise. *Obesity Reviews* 2001; 2:47-59.
5. Martin Jadraque L, Mostaza JM. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51(Suppl 4):19-23.
6. Thorne S, Mullen MJ, Clarkson P, Donald AE, Deanfield JE. Early endothelial dysfunction in adults at risk from atherosclerosis: different responses to L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(1):110-6.
7. World Health Organization. Diabetes Mellitus Fact Sheet no. 138. Geneva: World Health Organization; 2002.
8. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047-53.
9. Schernthaner GH, Schernthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65(Suppl 240):30-40.
10. ATP III - Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: executive summary of the third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285:2486-97.
11. IDF. Promoting diabetes care, prevention and cure worldwide. Rationale for new IDF worldwide definition of metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2003.
12. Steinbaum SR. The metabolic syndrome: an emerging health epidemic in women. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2004; 46(4):321-36.
13. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39(4): 287-324.

14. McVeigh GE, Cohn JN. Endothelial dysfunction and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3(1):87-92.
15. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S9-13.
16. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, Bonadonna RC. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105(5):576-82.
17. Nishio Y, Kashiwagi A. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Nippon Rinsho* 2001; 59(12):2451-9.
18. McVeight GE. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3(4):365-9.
19. Lee IK, Kim HS, Bae JH. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *Int J Clin Pract* 2002; 129:59-64.
20. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2002;25(6):1055-9.
21. Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, Sktchkov M, Thaiss F, Stahl RA, Wamholtz A, Meinertz T, Griendling K, Harrison DG, Forstermann U, Munzel T. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001; 88(2):E14-22.
22. Graier WF, Posch K, Fleischhacker E, Wascher TC, Kostner GM. Increased superoxide anion formation in endothelial cells during hyperglycemia: an adaptive response or initial step of vascular dysfunction? *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45(2 Suppl 3):153-60.
23. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis* 1998;141(1):17-30.
24. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003;79(930):195-200.
25. Guerci B, Keamey-Schwartz A, Böhme P, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function. *Diabetes Metab* 2001;27(4 Pt 1):425-34.
26. Guerci B, Böhme P, Keamey-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001;27(4 Pt 1):436-47.
27. Balletshofer BM, Rittig K, Volk A, Maerker E, Jacob S, Rett K, Häring H. Impaired non-esterified fatty acid suppression is associated with endothelial dysfunction in insulin resistant subjects. *Horm Metab Res* 2001; 33(7):428-31.
28. O'Brien SF, Watts GF, Playford DA, Burke V, O'Neal DN, Best JD. Low-density lipoprotein size, high-density lipoprotein concentration, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1997;14(11):974-8.
29. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997;34(1):55-68.
30. Oballetshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Häring HU. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000;101(15):1780-4.
31. Mather K, Anderson T, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res* 2001; 38:415-22.
32. De Verise AS, Verbeuren TJ, van de Voorde J, Lamiere NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130(5):963-74
33. Gaenger H, Neumayr G, Marschang P, Sturm W, Lechleitner M, Föger B, Kirchmair R, Patsch J. Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;89:431-4.
34. Lekakis J, Papamichael C, Anastasiou H, Alevizaki M, Desses N, Souvatzoglou A, Stamatelopoulos S, Koutras DA. Endothelial dysfunction of conduit arteries in insulin-dependent diabetes mellitus without microalbuminuria. *Cardiovasc Res* 1997;34(1):164-8.
35. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Piccoli A, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Salvetti M, De Ciuceis C, Tiberio GA, Giulini SM, Sleiman I, Monteduro C, Rosei EA. Endothelial dysfunction in small resistance arteries of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001; 19(5):913-9.
36. Bloomgarden ZT. American Association of Endocrinologists (AAACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 2002. *Diabetes Care* 2003;26(3):933-9.

37. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, Ferrières J. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002;25(8):1371-7.
38. Predel HG, Meyer-Lehnert H, Bäcker A, Stelkens H, Kramer H. Plasma concentrations of endothelin in patients with abnormal vascular reactivity: effects of ergometric exercise and acute saline loading. *Life Sciences* 1990;47:1837-43.
39. Yudkin JS, Stehouwer CD, 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? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-8.
40. Seligman BGS, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausell N. Increased plasma levels of endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2000;23(9):1395-1400.
41. Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, van Oerle R, Grobbee DE, Wolffenbuttel BHR. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1340-5.
42. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, Nagy Z, Speer G, Kovács M, Harnos G, Dworak O, Cseh K. Elevated serum TNF- α level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet Med* 1999;16(3):207-11.
43. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *Am J Pathol* 2003;162(1):303-12.
44. Bakker SJ, Ijzerman RG, Teerlink T, Westerhoff HV, Gans RO, Heine RJ. Cytotoxic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis* 2000; 148(1):17-21.
45. Taylor AA. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(4):983-97.
46. Ouviaña SM, La Greca RD, Zanaro NL, Palmer L, Sasseti B. Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet activation in hypertensive and diabetic type II patients. *Thromb Res* 2001; 102(2):107-14.
47. Gewalting MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Research* 2002;55:250-60.
48. Goligorsky MS, Chen J, Brodsky S. Workshop: endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide. *Hypertension* 2001;37(2 Part 2):744-8.
49. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney* 2000; 58(3):1360-76.
50. Anfonssi G, Cavalot F, Massucco P, Mattiello L, Mularoni E, Hahn A, Trovati M. Insulin influences immunoreactive endothelin release by human vascular smooth muscle cells. *Metabolism* 1993;42:1081-3.
51. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med* 2003;20:255-68.
52. Irving RJ, Noon JP, Watt GCM, Webb DJ, Walker BR. Activation of the endothelin system in insulin syndrome. *QJM* 2001;94:321-6.
53. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heblin DM, Sandberg SM, Burnett JJ. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325:997-1001.
54. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Microvascular and macrovascular reactivity reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1856-62.
55. Kanno K, Hirata Y, Shichiri M, Marumo F. Plasma endothelin-1 levels in patients with diabetes mellitus with or without vascular complication. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(Suppl 7):S475-S6.
56. Mangiafico RA, Malatino LS, Santonocito M, Spada RS. Plasma endothelin-1 concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus and nondiabetic patients with chronic arterial obstructive disease of the lower limbs. *Int Angiol* 1998;17:97-102.
57. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C, Properzi G, Valesini G, De Mattia G, Santucci A. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:829-35.
58. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, Katz A, Quon MJ, Panza JA. Insulin stimulates both

- endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999; 100:820-5.
59. Katsumori K, Wasada T, Saeki A, Naruse M, Omori Y. Lack of acute insulin effect on plasma endothelin-1 levels in humans. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;32:187-9.
 60. Garcia Soriano F, Virág L, Jagtap P, Szabó E, Mabley JG, Liaudet L, Marton A, Hoyt DG, Murthy KG, Salzman AL, Southan GJ, Szabó C. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med* 2001;7(1):108-13.
 61. Watts GF, Playford DA, Croft KD, Ward NC, Morri TA, Burke V. Coenzyme Q(10) improves endothelial dysfunction of the brachial artery in type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45(3):420-6.
 62. Price KD, Price CS, Reynolds RD. Hyperglycemia-induced ascorbic acid deficiency promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001;158(1):1-12.
 63. Sheu WH, Chen YT, Lee WJ. Improvement in endothelial dysfunction with LDL cholesterol level < 80 mg/dl in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24(8):1499-501.
 64. Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 2000; 47(3):457-64.
 65. Piegas Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1796-804.
 66. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22(1):36-52.
 67. Baldeweg SE, Pink AM, Yudikin JS, Coppack SW. The relationship between obesity, vascular reactivity and endothelial dysfunction in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2):S134-5.
 68. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8):1387-93.
 69. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stamton K, Goodman C, Taylor R, Green D. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:860-6.
 70. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:551-5.
 71. Rigla M, Fontcuberta J, Mateo J, Caixas A, Pou JM, Leiva A, Pérez A. Physical training decreases plasma thrombomodulin in type I and type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44:693-9.
 72. Vanninen E, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen Länsilies E. Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly diagnosed type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: effects of one year diet and exercise intervention. *Diabetologia* 1992;35:340-6.
 73. Lehmann R, Vock A, Niedermann K, Agosti K, Spinass GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1313-9.
 74. Sunami Y, Motoyama M, Kinoshita F, Mizooka Y, Sueta K, Matsunaga A, Sasaki J, Tanaka H, Shindo M. Effects of low-intensity aerobic training on the high-density lipoprotein cholesterol concentration in healthy elderly subjects. *Metabolism* 1999;48:984-8.
 75. Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Exercise training in obese diabetic patients: special considerations. *Sports Med* 1992;14:171-89.
 76. Brownell KD. Exercise and obesity treatment: psychological aspects. *Int Obes* 1995; 19:S122-5.
 77. Rice B, Janssen I, Hudson R, Ross R. Effects of aerobic or resistant exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. *Diabetes Care* 1999;22:684-91.
 78. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensibility and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003;26(3):557-62.
 79. Vukovich MD, Arciero PJ, Kohrt WM, Racette SB, Hansen PA, Holloszy JO. Changes in insulin action and Glut 4 with 6 days of inactivity in endurance runners. *J Appl Physiol* 1996; 80:240-4.

Endereço para correspondência

Carlos Alberto da Silva
 Av. 21 de janeiro, 1770, Centro
 CEP: 89107-000 – Pomerode - SC
 E-mail: ca_al_si@yahoo.com.br