

História Familiar Positiva de Diabetes Altera a Resposta Cronotrópica ao Exercício Agudo

CLÍNICA MÉDICA DO
EXERCÍCIO E DO ESPORTE



Artigo Original

Positive Diabetes Family History Alters Chronotropic Response to Acute Exercise

Michelle Sartori¹
Marcelo Velloso Hereen¹
Juliana Valente¹
Márcio Tubaldini¹
Maria Cláudia Irigoyen²
Kátia De Angelis^{1,3}

1. Laboratório do Movimento Humano, Universidade São Judas Tadeu – São Paulo, SP.
2. Laboratório de Hipertensão Experimental, (InCor), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – São Paulo, SP.
3. Laboratório de Fisiologia Translacional, Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP.

Correspondência:

Kátia De Angelis
Av Francisco Matarazzo, 612
1 andar, Diretoria do Mestrado em
Ciências da Reabilitação
05001-100 – São Paulo, SP
E-mail: prof.kangelis@uninove.br

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio (SEA) no perfil metabólico e hemodinâmico em filhos de diabéticos do tipo II. Jovens saudáveis do sexo masculino foram divididos em dois grupos: filhos de diabéticos (FD, n = 7) e filhos de normoglicêmicos (FN, n = 7). Foram realizadas medidas metabólicas (triglicérides e glicemia) e cardiovasculares (pressão arterial, PA, e frequência cardíaca, FC) em repouso, durante e após a SEA. A SEA foi realizada em esteira ergométrica com duração de 30 minutos e intensidade progressiva. Os grupos apresentaram valores semelhantes em relação ao triglicérides, PA e FC em repouso. A glicemia de jejum do grupo FD foi maior em relação ao grupo FN (99 ± 2 versus 89 ± 2 mg/dL). O grupo FD apresentou maior resposta cronotrópica no início da SEA quando comparado ao grupo FN (86 ± 4 versus 125 ± 8 bpm), mas a FC foi semelhante entre os grupos nas demais intensidades. No quinto minuto de recuperação da SEA a FC foi maior no grupo FD comparado ao grupo FN (FN: 88 ± 3 versus FD: 97 ± 4 bpm). A PA foi semelhante entre os grupos durante e após a SEA. Os resultados demonstram que filhos de diabéticos jovens já apresentam alterações metabólicas em repouso e resposta exacerbada da FC no início e nos primeiros minutos de recuperação da SEA, sugerindo um maior risco cardiovascular nessa população.

Palavras-chave: hereditariedade, controle autonômico, exercício físico, fatores de risco.

ABSTRACT

The aim of this study was to verify the effects of one aerobic exercise session (AES) on the metabolic and hemodynamic profile in diabetes type II offspring. Healthy young males were assigned into 2 groups: diabetic offspring (DO, n=7) and euglycemic offspring (EO, n=7). Metabolic (triglycerides and glucose levels) and cardiovascular (arterial pressure, AP, heart rate, HR) measures were realized before, during and after the AES. The AES was realized on a treadmill during 30 minutes, with progressive intensity. The groups showed similar triglycerides, AP and HR values at rest. The glucose level was higher in DO group when compared to the ED group (99 ± 2 vs. 89 ± 2 mg/dL). The DO group showed higher chronotropic response at the beginning of AES when compared to the EO group (86 ± 4 vs. 125 ± 8 bpm), however, the HR was similar between the groups at the other exercise intensities. At the fifth minute of the recovery, the HR was higher in the DO group when compared to the EO group (FN: 88 ± 3 vs FD: 97 ± 4 bpm). The AP was similar between groups during and after the AES. The results showed that young diabetic offspring presented metabolic alterations at rest, and exacerbated HR response at the beginning and in the recovery period of the AES, suggesting a higher cardiovascular risk in this population.

Keywords: heritage, autonomic control, physical exercise, risk factors.

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é uma doença crônica na qual fatores genéticos e ambientais se sobrepõem, levando a alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. O DM tipo II possui um padrão de transmissão genético autossômico dominante, podendo ser hereditário. Além disso, diversos fatores ambientais desempenham importante papel no desenvolvimento dessa doença⁽¹⁾.

Estudos demonstram que o DM dobra o risco de desenvolvimento das doenças cardiocirculatórias no homem e triplica nas mulheres⁽²⁾. É interessante notarmos que as complicações cardiocirculatórias representam a maior causa de morbimortalidade entre os pacientes diabéticos. Adicionalmente, indivíduos com história familiar positiva de DM tipo II têm um aumento de 40% no risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Sabe-se que as complicações cardiovasculares no paciente

diabético estão relacionadas à neuropatia autonômica, que se caracteriza inicialmente por disfunção do sistema nervoso parassimpático⁽³⁾.

Atualmente, estudos têm relacionado alterações hemodinâmicas em repouso, durante ou após o exercício físico com maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares⁽³⁻⁶⁾ como hipertensão⁽³⁻⁷⁾ e diabetes⁽⁶⁾, além de ser um preditor de risco para maior risco de mortalidade⁽⁸⁾. Especificamente em relação ao DM, a resposta cronotrópica ao exercício físico tem sido associada com o diagnóstico da doença e com a mortalidade em pacientes já diagnosticados⁽⁹⁾.

Estudos epidemiológicos vêm demonstrando que o aumento do risco de desenvolvimento do DM relacionado à história familiar positiva dessa doença está fortemente ligado ao estilo de vida sedentário. Nesse sentido, sugere-se que o aumento do risco de desenvolvimento da doença relacionado a fatores genéticos pode ser diminuído e até eliminado com aumento no nível de atividade física^(10,11).

Além disso, existem fortes e consistentes evidências de que uma única sessão de exercício pode, agudamente, melhorar a sensibilidade à insulina e a homeostase da glicose, além de melhorar o balanço simpátovagal em indivíduos cardiopatas ou diabéticos⁽¹²⁾. No entanto, pouco se sabe sobre as alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas em filhos de diabéticos em repouso ou em resposta a uma única sessão de exercícios dinâmicos. A detecção precoce das alterações metabólicas e/ou cardiovasculares em repouso e em resposta ao exercício pode ser muito importante para a prevenção do DM em jovens com história familiar positiva para esta doença. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio em parâmetros hemodinâmicos e metabólicos em filhos de diabéticos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados 14 sujeitos do sexo masculino divididos em dois grupos (n = 7 em cada grupo): filhos de normoglicêmicos (FN) e filhos de diabéticos (FD). As avaliações foram realizadas em três etapas distintas, obedecendo-se entre elas um intervalo de 48 horas.

Para serem considerados aptos a participarem da pesquisa, os sujeitos tinham que atender os seguintes critérios de inclusão: idade variando entre 18 e 35 anos; ser sedentário; pressão arterial (PA) abaixo de 140/90mmHg obtidas em duas ocasiões diferentes; não serem fumantes; glicemia de jejum abaixo de 120mg/dl; IMC até 27kg/m². Foram excluídos os participantes que possuísem lesão, dor ou cirurgia ortopédica recente em membros superiores ou inferiores, possuísem quaisquer outras patologias, como as de ordem cardiológica, metabólica, neurológica ou reumatológica; participantes que tivessem pais hipertensos e/ou doença arterial coronária e/ou insuficiência cardíaca.

Parte 1 – Com o indivíduo em jejum de quatro horas foi feita a avaliação da composição corporal pelo método de bioimpedância elétrica (*Biodinamics*). Em seguida, utilizando-se de fitas reagentes, foram feitas medidas de triglicérides e colesterol total com o aparelho *Accutrend GCT* e glicemia com o aparelho *Accu-Chek Advantage*. Por último foram feitas as medidas de peso e altura para obter os valores de índice de massa corpórea (IMC).

Parte 2 – Foi realizado o teste ergoespirométrico em esteira rolante (marca Johnson, modelo Jet 2000), no qual foram determinados os limiares ventilatórios e os valores de $\dot{V}O_2$ pico (analisador de gases VO2000). A FC foi monitorada durante o teste através do eletrocardiograma. A PA foi aferida a cada incremento de carga. Esta etapa foi realizada para se determinar a intensidade adequada da sessão de exercício aguda.

O limiar ventilatório 1 (ou limiar anaeróbio) foi determinado a partir da ocorrência de pelo menos duas das seguintes variáveis: perda da linearidade da razão entre a produção de $\dot{V}CO_2$ e o consumo de $\dot{V}O_2$; pelo menor valor da concentração alveolar de O₂ (PetO₂/ pressão parcial de O₂ no final da expiração); e a perda da linearidade da razão entre a $\dot{V}E$ (ventilação pulmonar) e o $\dot{V}O_2$. O limiar ventilatório 2 (ou ponto de descompensação respiratória) foi determinado na ocorrência do maior valor de PetCO₂ (pressão parcial de CO₂ no final da expiração) precedendo sua queda abrupta e/ou a partir da perda da linearidade da razão entre $\dot{V}E$ e $\dot{V}CO_2$.

Parte 3 – Esta parte consistiu na sessão de exercício aeróbio. Antes do exercício, o indivíduo permaneceu 30 minutos de repouso e foram feitas medidas de lactato (*Accutrend Lactate*), PA pelo método auscultatório e FC através de um frequencímetro (Polar S-810). Os aparelhos utilizados como padrão de referência para a medida da PA e da FC, neste estudo, haviam sido previamente inspecionados pelo INMETRO e foram devidamente calibrados. Foram utilizados como métodos

convencionais e validados um esfigmomanômetro aneróide de manquite da marca Missouri[®] (conforme especificações da Sociedade Britânica de Hipertensão, 2004) e um estetoscópio em perfeita condição para medida da PA. Todas as medidas hemodinâmicas foram realizadas por um mesmo avaliador e em conformidade com as orientações da Sociedade Brasileira de Hipertensão (2000) e IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2002) para as medidas em repouso e em conformidade com as orientações do *American College of Sports Medicine* (2003) para a verificação da PA e FC durante exercício. Todas as medidas dos voluntários foram realizadas na posição sentada e o membro superior foi mantido na altura do coração.

O exercício agudo foi realizado durante 30 minutos com incremento progressivo de cargas: cinco minutos de aquecimento, cinco minutos com a FC a 30% abaixo da obtida no segundo limiar ventilatório, cinco minutos com a FC a 20% abaixo da obtida no segundo limiar ventilatório, 10 minutos com a FC a 10% abaixo da obtida no segundo limiar ventilatório e cinco minutos de volta à calma. O lactato foi medido no repouso, no 25º minuto de exercício e na recuperação. A PA foi aferida logo após cada incremento de carga durante o exercício (30min) e a FC monitorada durante todo o exercício através do frequencímetro. Em seguida os indivíduos permaneceram sentados durante 30 minutos de recuperação. Nesse período a FC foi continuamente monitorada e ao final foram feitas as medidas de PA e glicemia.

Para análise estatística dos resultados foi utilizado o *software SPSS for Windows 12.0*. Foram calculados médias e erro padrão das médias (EPM) das variáveis avaliadas. Para comparação entre os resultados obtidos, o teste *t* seguido do teste complementar de Student-Newman-Keuls foram devidamente empregados. As diferenças foram consideradas significativas para valores de *p* < 0,05.

RESULTADOS

Os valores de triglicérides e de colesterol total sanguíneos foram semelhantes entre os grupos após um período de quatro horas de jejum. Já a glicemia, apesar de estar dentro da faixa de normalidade, foi maior no grupo de filhos de diabéticos (99,0 ± 1,50mg/dL) em relação ao grupo de filhos controles (89,0 ± 2,30mg/dL) (figura 1).

As medidas de composição corporal (massa magra e massa gorda) e IMC foram similares entre os dois grupos. A PA e a FC foram similares entre os grupos em repouso. O $\dot{V}O_2$ pico, aspecto importante relacionado à capacidade física, também foi semelhante entre os grupos. Esses resultados demonstram a homogeneidade da amostra (tabela 1).

O lactato apresentou comportamento normal e semelhante entre os grupos no repouso (FN: 3,3 ± 0,46 versus FD: 2,8 ± 1,10mmol/dL), no final do exercício (FN: 4,4 ± 0,83 versus FD: 4,5 ± 1,70mmol/dL) e na recuperação (FN: 3,0 ± 0,96 versus FD: 3,7 ± 1,65mmol/dL).

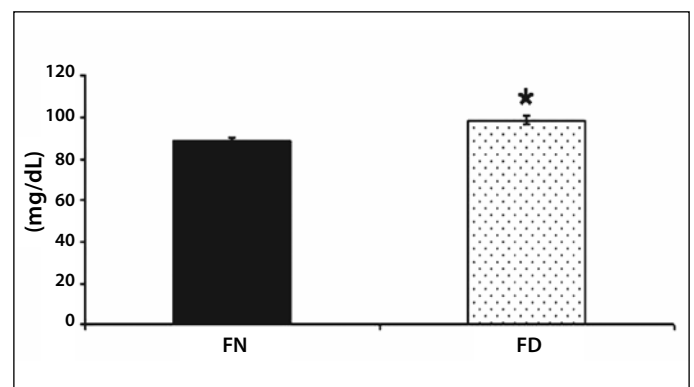


Figura 1. Glicemia de jejum dos grupos filho de normoglicêmicos (FN) e filhos de diabéticos (FD). **p* < 0,05 versus FD.

Tabela 1. Medidas antropométricas, metabólicas e hemodinâmicas dos grupos filhos de normoglicêmicos (FN) e filhos de diabéticos (FD) em repouso e após quatro horas de jejum.

	FN	FD
IMC (kg/m ²)	23 ± 1,0	22 ± 0,8
Massa magra (%)	81 ± 2,0	81 ± 1,5
Massa gorda (%)	18 ± 2,0	19 ± 1,4
TGL (mg/dL)	121 ± 22	137 ± 19
Colesterol (mg/dL)	166 ± 5,5	160 ± 3,5
PAS (mmHg)	110 ± 3,5	107 ± 3,2
PAD (mmHg)	77 ± 3,7	73 ± 2,2
FC (bpm)	69 ± 3,4	74 ± 3,0
VO ₂ pico (ml/kg/min)	47 ± 3,6	42 ± 1,7

A PAS e PAD e a FC apresentaram comportamento normal e semelhante entre os grupos durante a sessão de exercício. Entretanto, o grupo FD demonstrou uma elevação exacerbada da FC nos primeiros cinco minutos do exercício físico quando comparado ao grupo FN (FN: 87 ± 4 *versus* FD: 125 ± 8 bpm) (figura 2).

No quinto minuto da recuperação, o grupo FN apresentou valores de FC menores quando comparados aos do grupo FD (FN: 88 ± 3 *versus* FD: 97 ± 4 bpm). Após o período total da recuperação (30min), não houve diferença tanto na FC (FN: 88 ± 5 *versus* FD: 85 ± 6 bpm) quanto na PAS e na PAD (tabela 2).

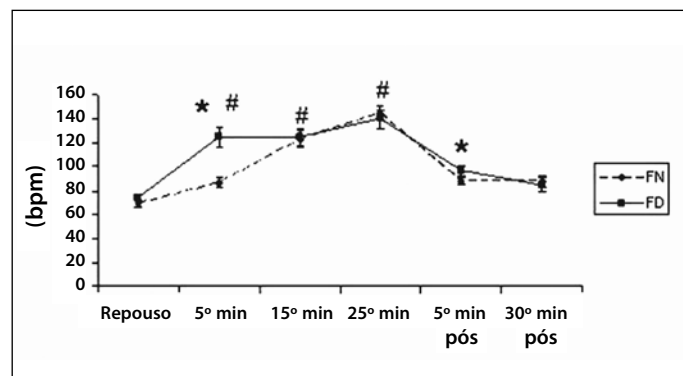


Figura 2. Frequência cardíaca no repouso, durante e após o exercício (recuperação) nos grupos filhos de normoglicêmicos (FN) e filhos de diabéticos (FD). *p < 0,05 *versus* FN, #p < 0,05 *versus* repouso.

Tabela 2. Valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) no repouso, durante e após recuperação do exercício nos grupos filhos de normoglicêmicos (FN) e filhos de diabéticos (FD).

	Grupo	Repouso	5min	15min	25min	Recuperação
FN	PAS (mmHg)	110 ± 3	120 ± 5	144 ± 6*	159 ± 9*	101 ± 4
	PAD (mmHg)	77 ± 4	81 ± 2	81 ± 2	80 ± 3	77 ± 4
FD	PAS (mmHg)	107 ± 3	120 ± 4	136 ± 5*	152 ± 7*	110 ± 6
	PAD (mmHg)	73 ± 2	76 ± 3	77 ± 4	75 ± 4	76 ± 3

Valores representam a média ± erro padrão da média. #p < 0,05 *versus* repouso.

DISCUSSÃO

O objetivo do presente trabalho foi verificar os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio sobre parâmetros hemodinâmicos e metabólicos em filhos de diabéticos. Os resultados do presente estudo demonstram que filhos de diabéticos apresentam alterações metabólicas (aumento da glicemia) e cardiovasculares (maior resposta de FC no início, no quinto minuto de exercício e no quinto minuto de recuperação) em relação a filhos de indivíduos normoglicêmicos.

O DM é uma doença com graves alterações endócrinas que interferem no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Essas alterações resultam na elevação plasmática de glicose, desencadeando um estado de hiperglicemia de jejum, ocasionado principalmente pela secreção deficiente ou ausente de insulina, associada a graus variados de resistência dos tecidos periféricos à ação deste hormônio^(13,14). Utilizando como referência as indicações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2007), verificamos que ambos os grupos apresentaram valores de glicemia de jejum dentro da faixa de normalidade. Entretanto, os indivíduos filhos de diabéticos apresentaram valores de glicemia maiores quando comparados aos filhos de normoglicêmicos. Contrariamente, outros estudos não observaram diferença na glicemia de jejum em filhos de diabéticos^(15,16); porém, os níveis de insulina de repouso foram maiores em filhos de diabéticos⁽¹⁶⁾. Vale ressaltar que nesses estudos já publicados a amostra foi composta predominantemente por mulheres.

Sabe-se que além dos fatores ambientais como o sedentarismo e os maus hábitos alimentares, atualmente está claro que o desenvolvimento do diabetes também está relacionado às características genéticas de cada indivíduo^(13,14). Nesse sentido, levando em consideração que a amostra do presente estudo apresentou parâmetros metabólicos (glicemia, triglicérides e colesterol), hemodinâmicos (PA e FC) e de composição corporal (IMC, porcentagem de massa gorda e magra) semelhantes e dentro de limites saudáveis, sugere-se que o fator genético justifique, pelo menos em parte, a maior glicemia de jejum observada no grupo filhos de diabéticos.

Há algum tempo vem aumentando o interesse em se avaliar mudanças e alterações na FC durante o repouso, no exercício e na recuperação após o exercício⁽⁶⁾. Ao iniciarmos uma atividade física, um dos efeitos mais precoces sobre o sistema cardiovascular é o aumento da resposta cronotrópica. Esse aumento ocorre de forma linear e proporcional ao aumento da intensidade de exercício⁽¹⁷⁾. De fato, em um trabalho realizado pelo nosso grupo, foi demonstrado aumento linear da FC em mulheres durante a execução do exercício físico⁽¹⁸⁾. O aumento da FC durante o exercício é uma combinação, primeiramente, da retirada vagal e, em seguida, da crescente ativação do sistema nervoso simpático⁽⁶⁾. Apesar de a FC apresentar comportamento normal nos filhos de pais normoglicêmicos, verificou-se um aumento exacerbado nos primeiros cinco minutos de exercício no grupo FD em relação ao grupo FN. Esse resultado tem importante relevância clínica na estratificação do risco cardiovascular nessa população, pois existe uma relação direta entre FC de repouso ou submáxima e desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Assim, a anormalidade na FC durante o exercício é diretamente associada com mortalidade devido a doenças cardiovasculares e outras causas de doenças⁽¹⁹⁾. Nesse sentido, indivíduos com menor FC em repouso ou menor taquicardia durante o exercício físico submáximo apresentam menor probabilidade de desenvolverem cardiopatias⁽³⁾. Interessantemente, indivíduos que apresentam maior FC no repouso ou maior resposta cronotrópica ao exercício têm maior chance de desenvolver doenças como hipertensão ou diabetes⁽⁶⁾. É importante ressaltar que o aumento da FC nos filhos de diabéticos foi observada na fase do exercício caracterizada como aquecimento, na qual todos os indivíduos foram submetidos à mesma intensidade absoluta de esforço, sugerindo assim que indivíduos filhos de diabéticos apresentam uma reatividade inicial aumentada a esforços físicos quando comparados ao grupo filhos de pais normoglicêmicos. No decorrer do restante da sessão de exercício a FC foi semelhante entre os grupos. Já a pressão arterial sistólica e diastólica apresentou comportamento normal durante todo o exercício⁽²⁰⁾ e no período de recuperação, sendo semelhantes entre os grupos.

Vale destacar que a FC tem sido relacionada ao maior risco de eventos e doenças cardiovasculares não só durante o repouso ou exercício, mas também há uma alta correlação entre a redução da FC nos primeiros minutos de recuperação após o exercício e o risco cardiovascular⁽⁴⁾. Neste aspecto, no presente estudo, no final do período de recuperação, a FC foi semelhante entre os grupos. Entretanto, no quinto minuto da recuperação do exercício o grupo FD apresentou valores maiores comparado ao grupo FN. O reduzido retorno da FC a valores de repouso durante o início da recuperação é associado com aumento no risco de mortalidade devido a doenças cardiovasculares^(21,22), morte súbita⁽⁵⁾ e outras causas de mortalidade em pacientes assintomáticos^(21,22), além de estar associada com doenças como hipertensão⁽³⁻⁷⁾. De fato, em um interessante estudo desenvolvido com indivíduos saudáveis, o perfil da FC durante o período de recuperação foi associado com o evento de morte súbita⁽³⁾.

Além disso, a FC já foi associada com o diagnóstico de diabetes e com aumento de mortalidade em pacientes diabéticos⁽⁹⁾. Neste sentido, um dos aspectos que podem responder por este aumento do risco cardiovascular nesses indivíduos é um possível desajuste do sistema nervoso parassimpático. Vale lembrar que a queda da FC logo após o exercício físico ocorre principalmente em resposta ao restabelecimento da atividade do sistema nervoso parassimpático⁽⁶⁾. Dessa forma, tanto o exacerbado aumento da FC no início do exercício quanto a atenuação

do retorno da FC a valores basais podem estar associados a disfunção no controle autonômico cardíaco caracterizado principalmente por redução parassimpática, conforme já observado em diabéticos.

CONCLUSÃO

O principal achado do presente estudo foi demonstrar que adultos jovens com história familiar positiva de diabetes apresentam uma resposta cronotrópica exacerbada no início de uma sessão de exercício físico e uma recuperação mais lenta da frequência cardíaca no período após o exercício quando comparados ao grupo de filhos de pais normais. Dessa forma, sugere-se que esses indivíduos, apesar de serem considerados saudáveis em decorrência de sua avaliação de repouso, já apresentam alterações da glicemia de repouso, bem como resposta exacerbada ao exercício que podem ser consideradas como fatores preditores para o desenvolvimento de diabetes e de doença cardiovascular. Considerando essa evidência de maior predisposição a doenças, torna-se importante que filhos de diabéticos adotem um estilo de vida saudável a fim de prevenir, tratar ou retardar as disfunções às quais estão geneticamente pré-dispostos.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Zecchin HG, Carvalho JBC, Abdalla MJ. Bases genéticas da resistência à insulina, da síndrome metabólica e do diabetes melito tipo 2. *Rev SOCESP* 2002;3:508-20.
2. Muir A, Schatz DA, Maclaren NK. The Pathogenesis, Prediction, and Prevention of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:199-21.
3. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate Profile During Exercise as a Predictor of Sudden Death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-8.
4. Ellestad MH, Wan MK. Predictive Implications of Stress Testing: followup of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 1975;51:363-9.
5. Sandvik L, Erikssen J, Ellestad MH, Erikssen G, Thaulow E, Mundal R, et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16 years follow-up study of 1960 healthy men. *Coron Artery Dis* 1995;6:667-79.
6. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery Immediately After Exercise as a Predictor of Mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-7.
7. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'donnell CJ, Lauer M, Evans JC, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham Heart study. *Circulation* 1999;99:1831-6.
8. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529-35.
9. Carnethon MR, Yan L, Greenland P, Garside DB, Dyer AR, Metzger B, et al. Resting Heart Rate in Middle Age and Diabetes Development in Older Age. *Diabetes Care* 2008;31:335-9.
10. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and Risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282:1433-9.
11. Sargeant LA, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of diabetes identifies a group at increase risk for the metabolic consequences of obesity and physical inactivity in EPIC-Norfolk: a population-based study. The European Prospective Investigation into Cancer. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1333-9.
12. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:438-45.
13. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:193-225.
14. Forjaz CLM, Santella DF, Rezende LO. A duração do exercício determina a magnitude e a duração da hipotensão pós-exercício. *Arq Bras Cardiol* 1998;70:99-104.
15. Barwell ND, Malkova D, Moran CN, Clelan SJ, Packard CJ, Zammit VA, et al. Exercise Training has Greater Effects on Insulin Sensitivity in Daughters of Patients With Type 2 Diabetes Than in Women With no Family History of Diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1912-19.
16. Giannattasio C, Failla M, Capra A, Scanziani E, Amigoni M, Boffi L, et al. Increased Arterial Stiffness in Normotensive Offspring of Type 2 Diabetic Parent. *Hypertension* 2008;51:182-7.
17. Alonso DO, Forjaz CLM, Rezende LO, Braga AMFW, Barreto ACP, Negrão CE, et al. Comportamento da frequência cardíaca e sua variabilidade durante as diferentes fases do exercício progressivo máximo. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:787-92.
18. Purezza DY, Sargentini L, Laterza R, Flores LJF, Irigoyen MC, De Angelis K. Efeitos cardiovasculares da abstinência do fumo no repouso e durante o exercício submáximo em mulheres jovens fumantes. *Rev Bras Med Esporte* 2007;13:292-6.
19. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Diabetes Mellitus, Coronary Heart Disease incidence, and Death From All Causes in African American and European American Woman: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:511-8.
20. American College of Sports Medicine. Position stand: progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:364-80.
21. Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT. Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke* 2001;32:2036-41.
22. Morshedi-meibodi A, Larson MG, Levy D, O'donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:848-52.