



Opções terapêuticas atuais para *diabetes mellitus* tipo 2 e doença arterial coronariana: prevenção secundária intensiva focada no treinamento físico versus revascularização percutânea ou cirúrgica

Sebastian Sixt¹, Nicolai Korff¹, Gerhard Schuler¹ e Josef Niebauer¹

RESUMO

O *diabetes mellitus* é um dos maiores fatores de risco para a doença arterial coronariana. A doença progride mais rápido em pacientes diabéticos e está associada com pior prognóstico. Embora a cirurgia de revascularização ou intervenção percutânea com a implantação de *stent* garanta rápido alívio dos sintomas em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida, não existe substancial benefício prognóstico. Uma intervenção multifatorial incluindo medidas dietéticas, controle glicêmico, tratamento anti-hipertensivo e exercícios físicos regulares tem influência positiva nos fatores de risco modificáveis, na melhora de outras funções cardiovasculares e na tolerância ao exercício livre de angina.

RESUMEN

Las opciones terapéuticas actuales en la diabetes mellitus 2 y la enfermedad coronaria: la prevención secundaria intensiva con el enfoque en el entrenamiento del ejercicio contra la revascularización quirúrgica y percutánea

La diabetes mellitus es uno de los factores de riesgo mayores para la enfermedad de la arteria coronaria. La enfermedad progresa más rápidamente en los pacientes diabéticos y está asociada con uno de los más peores pronósticos. Aunque la cirugía de desviación o las intervenciones percutáneas con la implantación del *stent* proporcionan un alívio sintomático rápido para los pacientes con esta enfermedad de la arteria coronaria establecida, no tiene el beneficio de un pronóstico sustancial. Una intervención multifactorial que incluye las medidas dietéticas, mando de sangre-glucosa, el tratamiento del antihipertensivo y ejercicio físico regular tiene una influencia positiva en los factores de riesgo modificables, y mejora entre otros la aptitud cardiovascular y la tolerancia del ejercicio libre de anginas.

EPIDEMIOLOGIA

O *diabetes mellitus* tipo 2 é uma das doenças mais comuns em países desenvolvidos e um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de micro e macrodoenças cardiovasculares. Complicações vasculares são causas de morte em até 80% desses pacientes e 75% das mortes são devidas à doença arterial coronariana^(1,2).

1. Universidade de Leipzig – Centro do Coração, Departamento de Medicina Interna/Cardiologia.

Recebido em 24/1/04. Aceito em 30/4/04.

Endereço para correspondência: PD Dr. Dr. Josef Niebauer, Herzzentrum der Universität Leipzig, Strümpellstraße 39 – 04289 Leipzig – Germany. Tel.: +49-341-865-0, fax: +49-341-865-1461, e-mail: j.niebauer@medizin.uni-leipzig.de

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*. Doença arterial coronariana. Cirurgia de revascularização miocárdica. Intervenção multifatorial. Exercício físico.

Palabras-clave: *Diabetes mellitus*. Enfermedad coronaria. Injertos coronarios de la desviación. Implantación de *stent*. Intervención multi-factorial. Ejercicio físico.

Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 desenvolvem mais frequentemente doença coronariana multivascular difusa e insuficiência cardíaca. Após um infarto do miocárdio, o resultado é pior e a mortalidade é maior do que em pacientes normoglicêmicos⁽³⁾. Atualmente, está sendo discutido qual é a melhor terapia para esses pacientes (tabela 1).

TABELA 1
Opções terapêuticas e suas influências sobre os fatores de risco cardiovasculares e sobre o prognóstico de pacientes com diabetes não insulino-dependentes com doença arterial coronariana estabelecida

	Hiperglicemia	Colesterol	Pressão arterial	Prognóstico
PTCA	-	-	-	?
CRVM	-	-	-	?
Redução de peso	+	+	+	+
Exercício físico	+	+	+	+
Controle glicêmico	+	(+)	(+)	+
Controle pressórico	-	-	+	+
Terapia hipolipemiante	-	+	-	+

PTCA = angioplastia coronariana transluminal percutânea, CRVM = cirurgia de revascularização miocárdica, ? = incerto, - = sem influência, + = influência positiva.

CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA

Nos últimos anos ocorreram grandes realizações e desenvolvimentos em cirurgia cardíaca. Hoje, enxertos arteriais (a. mamária interna, a. radial) são usados nas cirurgias de revascularização e amparados cientificamente, entre outros, por uma análise de subgrupo do estudo BARI 1, que demonstrou que pacientes diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização após o infarto do miocárdio tiveram taxa de sobrevida maior quando enxertos arteriais, ao invés de venosos, foram usados^(5,6).

Também um crescente número de cirurgias minimamente invasivas tem sido realizado sem o auxílio de circulação extracorpórea, sempre que possível. Esse procedimento minimiza os traumas cirúrgicos e, assim, ocorrem menores taxas de complicações pós-operatórias, bem como possibilita mais rápida mobilização. Como mostrado em estudos recentes, essas técnicas cirúrgicas modernas resultam em mais rápido alívio de sintomas, mas não aumentam a taxa de sobrevida quando comparadas com o tratamento percutâneo (PTCA)^(1,5).

ANGIOPLASTIA CORONARIANA E IMPLANTAÇÃO DE STENT

A intervenção coronariana percutânea é a terapia de escolha para pacientes com *angina pectoris* instável ou com infarto agudo do miocárdio⁽⁷⁾. Se a estenose está localizada no tronco coronariano esquerdo, a revascularização da artéria descendente anterior esquerda está associada a significativa maior taxa de sobrevivida. Portanto, de um ponto de vista prognóstico, a revascularização cirúrgica ou percutânea é obrigatória para esses pacientes⁽⁸⁾. Para pacientes com doença arterial coronariana estabelecida e estenose em outros segmentos do sistema vascular coronariano, falta uma evidência clara^(9,10).

Foi demonstrado através do estudo RITA-2 que o benefício do tratamento PTCA é maior em pacientes altamente sintomáticos em termos de angina e com aptidão cardiorrespiratória reduzida. Pacientes com sintomas mais moderados não se beneficiam da revascularização. Nenhum desempenho melhor em testes de estresse depois do tratamento PTCA pôde ser observado em pacientes com boa *performance* pré-intervenção. Adicionalmente, não apenas nenhum benefício de prognóstico pôde ser documentado no grupo PTCA em pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos, mas também houve maior risco de insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio significativo após uma média de 2,7 anos⁽¹¹⁾.

Portanto, a PTCA com implantação de *stent* em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida deve ser vista como uma terapia estritamente sintomática, que garante rápido alívio dos sintomas sem nenhum benefício prognóstico⁽¹²⁾. Apesar de nenhuma reestenose ter sido inicialmente encontrada em estudos com *stents* recobertos⁽¹³⁾, dados mais recentes mostram taxa de reestenose de até 9% (18% para pacientes diabéticos e até 38% para diabéticos dependentes de insulina) em coronárias com lesões complexas tratadas com *stent*⁽¹⁴⁾.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA MULTIFATORIAL

Em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida, sem estenose hemodinamicamente relevante em tronco coronariano ou da artéria descendente anterior esquerda, a terapia conservadora é a melhor opção. A estratégia de tratamento leva em consideração a patogênese multifatorial da doença e visa uma influência positiva em todos os fatores de risco modificáveis (figura 1).

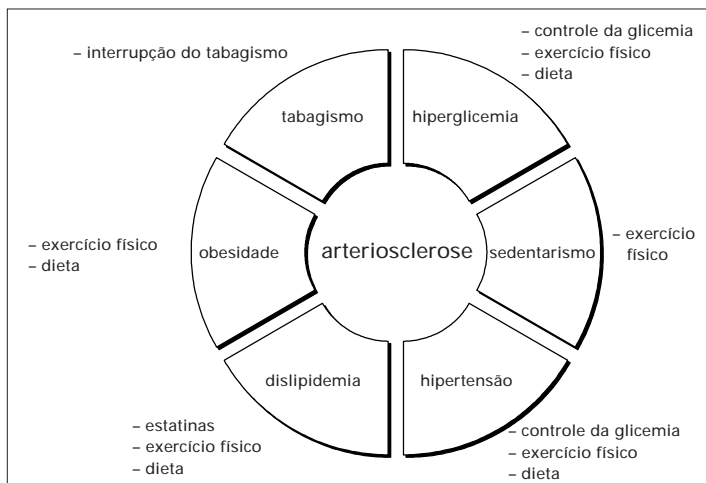


Fig. 1 – Opções terapêuticas visando à minimização dos fatores de risco modificáveis

CONTROLE DA GLICEMIA

A importância de um diagnóstico precoce de diabetes foi mostrado no Estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido (UKPDS). Os resultados mostram que é necessário manter os níveis de HbA1c < 6,0mmol/l, de maneira a reduzir a incidência de eventos cardio-

vasculares⁽¹⁾. Esses dados foram confirmados por um estudo conduzido por Hu *et al.* com 84.941 enfermeiros, em que pôde ser demonstrado em um subgrupo com perfil de baixo risco (índice de massa corporal < 25, dieta saudável, > 30min de exercícios físicos por dia, não fumantes, > meia dose de bebida alcoólica por dia) que a incidência de *diabetes mellitus* tipo 2 era significativamente menor que para o resto dos enfermeiros⁽¹⁵⁾. Foi também mostrado que 91% dos casos de diabetes recentemente desenvolvidos poderiam ter sido evitados por um estilo de vida semelhante ao dos enfermeiros com o perfil de baixo risco.

Tuomilehto *et al.*⁽¹⁶⁾ estudaram 522 pacientes acima do peso com diminuição da tolerância à glicose para descobrir a influência do aconselhamento dietético e das recomendações de exercícios regulares na incidência da *diabetes mellitus* tipo 2. Após quatro anos, a incidência de casos de diabetes recentemente desenvolvidos foi significativamente menor no grupo de intervenção (11%), quando comparado com o grupo controle (23%).

Outro estudo comparou a influência de um estilo de vida saudável com a prevenção ou o retardo no desenvolvimento de diabetes pelo uso da metformina⁽¹⁶⁾. Após uma média de 2,8 anos, foi demonstrado que um estilo de vida saudável poderia prevenir o *diabetes mellitus* tipo 2 mais eficientemente (58%) do que a terapia com metformina (31%).

O estudo STENO-2 investigou a influência da terapia conservadora e de uma terapia intensificada (mudança de hábitos visando à redução de peso, aumento da atividade física e terapia farmacológica otimizada) em pacientes com diabetes tipo 2 com microalbuminúria⁽¹⁷⁾. Após um tempo médio de estudo de 7,8 anos, a terapia otimizada estava apta a reduzir os eventos cardiovasculares e microvasculares em 50%⁽¹⁷⁾ (tabela 2).

Nos estudos mencionados, o treinamento físico foi apenas recomendado, mas nunca conduzido sob supervisão⁽¹⁷⁾. Estudos futuros devem mostrar se o aumento da realização de exercícios devido a sessões de exercício em grupo ou a supervisão de exercícios em casa com o auxílio da telemedicina podem argumentar em prol destes efeitos benéficos. Nossos próprios dados mostram que não apenas o treinamento estacionário, mas também os em grupo ambulatorial, além de exercícios domésticos diários, podem melhorar o perfil dos fatores de risco⁽²⁹⁾.

EXERCÍCIOS FÍSICOS

A incidência de *diabetes mellitus* relaciona-se inversamente com o grau de atividade física. Isso é mais bem documentado para pacientes com alto risco de desenvolver diabetes⁽³⁰⁾. Exercícios físicos regulares (ex.: 30min/dia de exercícios aeróbicos em intensidade moderada) podem reduzir o risco da intolerância à glicose pela metade e os riscos de diabetes em até três quartos^(19,22).

Exercícios de resistência são possíveis para pacientes com doença arterial coronariana estabelecida. Essa prática melhora o desempenho dos exercícios, melhora o perfil de risco cardiovascular⁽³¹⁻³³⁾, reduz a taxa de complicação cardiovascular^(34,35), melhora a perfusão miocárdica⁽³³⁾ e também retarda a evolução da doença arterial coronariana^(32,36). Apesar de, até agora, não existir prova de que a disfunção endotelial leva à arteriosclerose, foi mostrado que a disfunção endotelial está associada com o aumento da mortalidade cardiovascular⁽³⁷⁾. A disfunção endotelial pode ser melhorada pela prática intensa de exercícios físicos⁽³⁷⁻⁴¹⁾. Não apenas o óxido nítrico (NO) age antiaterogenicamente, como também a falta de NO tem efeito pró-aterogênico⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Se isso se aplica ou não ao diabetes está atualmente sendo examinado por nós em diferentes estudos.

Uma metanálise poderia mostrar que pacientes normoglicêmicos⁽⁴³⁾ tiram proveito de exercícios de resistência como parte de programas de reabilitação para os com doença arterial coronariana, com redução da mortalidade em 31%. A importância do exercício físico, especialmente para pacientes diabéticos, e o efeito prog-

TABELA 2
Opções terapêuticas no tratamento da doença coronariana em pacientes com "diabetes mellitus"

Autor/estudo	Opção terapêutica	Resultado
BARI I ⁽⁴⁾	CRVM vs. PTCA	Redução da mortalidade para 5,8% vs. 20,6% após cinco anos
Moses <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾	Stents revertidos	Taxa de reestenose até 35%
ARTS ⁽⁵⁾	CRVM vs. PTCA/ Implantação do <i>stent</i>	Livres de angina: 84,4% vs. 63,4%
Turner <i>et al.</i> ⁽¹⁾	Controle glicêmico	Redução da taxa de complicação cardiovascular
UKPDS 38 ⁽¹⁸⁾	Controle glicêmico	Significante redução de riscos de complicações micro e macrovasculares
Gaede <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	Intervenção multifatorial	50% de redução de complicações cardiovasculares
Hu <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾	Cuidados com o peso, dieta e atividade física	Prevenção do diabetes bem sucedida com estilo de vida mais saudável
Hu <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾	Atividade física	Significante redução do risco de desenvolver diabetes (50%)
Tanasescu <i>et al.</i> ⁽²¹⁾	Atividade física	Significante redução do risco de CAD (33%) e mortalidade (40%)
Wei <i>et al.</i> ⁽²²⁾	Boa condição física	Redução dos riscos de desenvolver diabetes em 25%
Hu <i>et al.</i> ⁽²³⁾	Atividade física	Redução de riscos de eventos cardiovasculares proporcional ao aumento da atividade física
Batty <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾	Atividade física	Redução de riscos de eventos cardiovasculares e mortalidade dependem da velocidade da corrida e do tempo da atividade de lazer
Wei <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	Atividade física	Redução da mortalidade através de trabalho físico em 50%
HPS ⁽²⁶⁾	Prevenção primária com estatinas	Redução da incidência de doenças cardiovasculares em 33%
4 S ⁽²⁷⁾	Prevenção secundária com estatinas	Significante redução de risco relativo de eventos cardiovasculares e mortalidade
CARE ⁽²⁸⁾	Prevenção secundária com estatinas	Significante redução de eventos cardiovasculares em 5,2% (morte, MI, CRVM, PTCA)

CAD = doença coronariana, MI = infarto do miocárdio, CRVM = enxerto de revascularização aortocoronariana, PTCA = angioplastia coronariana transluminal percutânea.

nóstico foram demonstrados por muitos estudos^(24,30) (tabela 2). O treinamento físico regular reduz os riscos de doença arterial coronariana em 33% e a taxa de mortalidade em 40%⁽²¹⁾. O consumo de energia deveria estar idealmente entre 1.000 e 2.000kcal/semana, que corresponde a 3-5 horas de treinamento submáximo de resistência por semana⁽²⁰⁾.

TRATAMENTO DE DIMINUIÇÃO DE LIPÍDIOS

A terapia hipolipemiante com estatinas só é recomendada se o nível de colesterol LDL for > 3,0mmol/l⁽⁴⁴⁾. Para pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, os níveis de triglicérides estão frequentemente aumentados e o nível de soro HDL está frequentemente reduzido apesar do bom controle metabólico⁽⁴²⁾. Stammler *et al.* já demonstraram que ambos os grupos (diabéticos e não diabéticos) se beneficiam da redução do colesterol HDL em 1mmol/L por uma redução linear do risco de desenvolver doença arterial coronariana apesar de seus níveis iniciais de LDL⁽⁴⁵⁾. Entretanto, a taxa de mortalidade para os diabéticos era 3-5 vezes maior quando comparada com a do grupo de não diabéticos.

Os dados do UKPDS poderiam confirmar essa correlação linear entre o nível de colesterol LDL e o risco de doença arterial coronariana⁽⁴⁶⁾.

Apesar do maior risco de complicações cardiovasculares em pacientes diabéticos, apenas um pequeno número de pacientes diabéticos foi incluído em estudos aleatórios com estatinas^(27,28). O *Heart Protection Study* comparou os efeitos da sinvastatina *versus* placebo em 5.963 pacientes diabéticos tipo 2 com relação às complicações cardiovasculares⁽²⁶⁾. Em um tempo médio de 4,8 anos, a sinvastatina retardou o tempo até o primeiro infarto do miocárdio, evento cerebrovascular ou a necessidade de revascularização em 22%. Novas manifestações de doenças cardiovasculares foram reduzidas em 33%. Uma redução dos níveis de colesterol em 1,0mmol/L coincidiu com uma taxa de redução de todas as complicações cardiovasculares em um quarto.

Outro estudo realizou uma intervenção multifatorial com controle glicêmico rigoroso, redução dos níveis tensionais em 11mmHg e diminuição do colesterol HDL em 0,9mmol/L. Quando foi comparada com a terapia padrão, redução significativa de complicações cardiovasculares (20%) e microvasculares (50%) foram documentadas⁽¹⁷⁾.

Os fatores de risco para pacientes normoglicêmicos com doença arterial coronariana, tais como dislipoproteinemia, hipertensão e obesidade, podem ser tratados com sucesso com exercícios físicos intensos e dieta individualmente adaptada. Entretanto, apenas o impacto do controle de lipídios tem sido avaliado até agora e resultou em redução da mortalidade cardiovascular^(47,48).

CONCLUSÃO

Pacientes diabéticos com infarto agudo do miocárdio, estenose do tronco coronariano esquerdo ou artéria descendente anterior esquerda, ou angina grave se beneficiam da revascularização, que está associada com alívio imediato dos sintomas e com melhor prognóstico.

Não existe tal evidência para pacientes diabéticos com doença arterial coronariana e estenose em outros segmentos cardiovasculares, ao passo que estudos mais recentes progressivamente salientam a importância de uma intervenção multifatorial intensiva.

Apesar de a abordagem multifatorial ser a única intervenção que resulta na redução da velocidade de progressão da doença, superioridade com relação ao alívio dos sintomas ou mesmo prognóstico melhorado deverá ser comprovada em estudos randomizados prospectivos atualmente em andamento.

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

REFERÊNCIAS

- Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in NIDDM. *Ann Intern Med* 1996;124: 136-45.
- Webster MWI, Scott RS. What cardiologists need to know about diabetes. *Lancet* 1997;350:23-8.
- Aronson D, Rayfield EJ, Cheselro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:296-306.
- Investigators B. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761-9.
- Abizaid A, Costa MA, Centemero M, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533-8.
- Diegeler A, Thiele H, Falk V, et al. Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 2002;347:561-6.

7. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1902-14.
8. Sobel BE, Frye R, Detre KM. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003; 107:636-42.
9. Hueb WA, Soares PR, Almeida De Oliveira S, et al. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999;100:11107-13.
10. RITA-2 RIToA. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the RITA-2 trial. *Lancet* 1997;350:461-8.
11. Sculpher M, Smith D, Clayton T, et al. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina. Health service costs based on the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Eur Heart J* 2002;23:1291-300.
12. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10-6.
13. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
14. Moses JW, Leon MB, Pompa JJ, et al. Angiographic and clinical outcomes after a sirolimus-eluting stent compared to a standard stent in patients with complex coronary stenosis. *N Engl J Med* 2003; in press.
15. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129-34.
16. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life-style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
17. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
18. UKPDS UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
19. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, life-style, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.
20. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *Jama* 1999;282:1433-9.
21. 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;107:2435-9.
22. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 1999;130:89-96.
23. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134:96-105.
24. 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. *Diabet Med* 2002;19:580-8.
25. 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. *Ann Intern Med* 2000;132:605-11.
26. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
27. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
28. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513-9.
29. Peschel T, Beitz F, Tarnok A, Niebauer J. Diabetes mellitus type 2 is associated with upregulation of atherogenic surface markers: normalization through exercise training. *Circulation* 2002;106:712.
30. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325:147-52.
31. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Predictive value of lipid profile for salutary coronary angiographic changes in patients on a low fat diet and physical exercise program. *Am J Cardiol* 1996;78:163-7.
32. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997;96:2534-41.
33. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:34-42.
34. Haskell WL, Alderman EL, Fair J, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975-90.
35. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive life-style changes for reversal of coronary heart disease. *Jama* 1998;280:2001-7.
36. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992;86:1-11.
37. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
38. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1652-60.
39. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, et al. Impaired aerobic capacity in hypercholesterolemic mice: partial reversal by exercise training. *Am J Physiol* 1999;276:H1346-54.
40. Niebauer J, Dulak J, Chan JR, Tsao PS, Cooke JP. Gene transfer of nitric oxide synthase: effects on endothelial biology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1201-7.
41. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Wang D, Tsao PS, Cooke JP. NOS inhibition accelerates atherogenesis: reversal by exercise. *Am J Physiol* 2003;285:H535-40.
42. Feener EP, King GL. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: role in cardiovascular disease. *Heart Fail Monit* 2001;1:74-82.
43. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001800.
44. Gohlke H, Kubler W, Mathes P, et al. [Policy paper on primary prevention of cardiovascular diseases. Current draft of 3/25/2003 issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology, Heart and Circulation Research. Edited by the Prevention Project Group on behalf of the Executive Committee]. *Z Kardiol* 2003;92:522-3.
45. 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;16:434-44.
46. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Brmj* 1998;316:823-8.
47. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993;88:1421-30.
48. Syväntä M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factor in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350:20-3.