

EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA NA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA EM PACIENTES DIABÉTICOS COM DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA*EFFECTS OF EXERCISE TRAINING IN AUTONOMIC MODULATION IN DIABETIC PATIENTS WITH AUTONOMIC DYSFUNCTION*Ângela d'Ávila Harthmann¹, Waldomiro Manfroi²**RESUMO**

A neuropatia autonômica diabética (NAD) é uma grave e comum complicação do diabetes. A neuropatia autonômica cardiovascular é uma das mais sérias e mais estudadas formas da NAD e está associada a alta morbidade e mortalidade em pacientes sintomáticos e assintomáticos, afetando a modulação autonômica e reduzindo a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Os benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico, têm levado muitos investigadores a indicá-lo como uma conduta não-farmacológica no tratamento de diferentes doenças, inclusive o diabetes. Nesta revisão, apresentamos os efeitos do exercício físico na disfunção autonômica de pacientes com neuropatia autonômica, bem como os benefícios do exercício físico nessa disfunção, encontrados na literatura.

Unitermos: Diabetes mellitus, neuropatia autonômica, atividade física.

ABSTRACT

Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is a serious and common complication of diabetes. Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is one of the most studied and clinically important forms of DAN. It is associated with high morbidity and mortality rates in symptomatic and asymptomatic patients, affecting autonomic modulation and reducing heart rate variability (HRV). Cardiovascular, metabolic and autonomic improvement induced by acute and chronic exercise have led many investigators to indicate exercise training as an important non-pharmacological treatment for different pathologies, include diabetes mellitus. In this review were carried out in literature the effects of exercise training in autonomic dysfunction in patients with autonomic neuropathy as well as the benefit of exercise training on control this dysfunction.

Keywords: Diabetes mellitus, autonomic neuropathy, physical activity.

Rev HCPA 2007;27(3):37-42

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (Censo de 1991), a prevalência de diabetes situa-se ao redor de 7,6% da população urbana na faixa etária entre 30 e 69 anos. A taxa de prevalência na cidade de Porto Alegre é de 8,89% entre 30 e 69 anos, perdendo somente para São Paulo (9,6%) (1). Em termos mundiais, projeções indicam que por volta do ano 2025 estaremos com pelo menos 300 milhões de diabéticos (2).

O diabetes mellitus está freqüentemente associado com anormalidades cardiovasculares como hipertensão, aterosclerose, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, neuropatia e retinopatia. É considerado um fator de risco independente para o desenvolvimento de coronariopatia, e o sistema nervoso periférico está freqüentemente comprometido nesses pacientes (3,4).

A neuropatia diabética é acompanhada por uma gama de anormalidades e envolve tanto o sistema nervoso autonômico como o sistema somático. As manifestações clínicas compreendem uma série de alterações, incluindo alterações da sudorese, distúrbios da regulação da temperatura corporal, deficiências da motilidade gástrica, bexiga neurogênica e impotência sexual. A mortalidade aumenta ainda mais quando a neuropatia autonômica está presente, sendo considerada como causa de morte súbita em análises *post mortem*, sem associação com infarto do miocárdio (5).

O sistema nervoso autonômico interfere no curso de doenças cardiovasculares, aumentando o risco de eventos (6). A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido utilizada como um marcador prognóstico independente para o aparecimento de eventos cardíacos, mais especificamente em pacientes após infarto agudo do miocárdio (7). As alterações nos mecanismos de controle autonômico cardíaco, com redução da modulação da frequência cardíaca, têm sido propostas para explicar a síndrome de morte súbita (8).

Nos últimos anos, podemos observar que a redução da atividade simpática, através de agentes bloqueadores de receptores β -adrenérgicos, está associada à diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular (9,10) e que os mecanismos envolvidos provavelmente também incluem aumento da atividade vagal (11,12).

Na expectativa de elucidar a importância da regulação autonômica cardíaca, pesquisadores esforçam-se para revelar não só a potencialidade de mecanismos farmacológicos, mas também o mecanismo potencial do exercício físico.

A atividade física tem mostrado resultados positivos, melhorando a regulação cardíaca autonômica e sendo sugerida como um tratamento não-farmacológico para

1. Aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

2. Professor Titular e Doutor em Cardiologia – Departamento Medicina Interna/FAMED/UFRGS

Correspondência: Ângela d'Ávila Harthmann, Rua Monsenhor Veras, 652/203. 90610-010 - Porto Alegre, RS, Brasil E-mail: angelapity@yahoo.com.br

disfunção autonômica cardíaca em diversas populações humanas e animais (13,14,15).

Neste artigo, revisamos os efeitos da disfunção autonômica cardiovascular em pacientes diabéticos, bem como os benefícios do exercício físico no controle dessa disfunção.

CONTROLE AUTONÔMICO EM PACIENTES DIABÉTICOS

O sistema nervoso autonômico (SNA) tem importância fundamental na regulação de vários órgãos e sistemas. Em relação ao sistema cardiovascular, por exemplo, a regulação da pressão arterial é feita através da interação entre o cronotropismo, o inotropismo e a resistência vascular periférica, sendo que o principal agente deste processo é o SNA.

Apesar de ter significativo impacto negativo na sobrevivência e qualidade de vida da população diabética, a neuropatia autonômica está entre as complicações menos compreendidas do diabetes. A neuropatia autonômica diabética (NAD) pode envolver o SNA vasomotor, visceromotor e fibras sensoriais que inervam os órgãos (16), podendo afetar o SNA como um todo, afetando fibras do sistema nervoso simpático e parassimpático.

Existem várias hipóteses com relação à etiologia da NAD, incluindo alterações metabólicas nas fibras nervosas, insuficiência neurovascular, danos auto-imunes e fator de crescimento neuro hormonal deficiente (17).

Não raro, as manifestações clínicas da disfunção autonômica e outras complicações microvasculares ocorrem de modo concomitante (18). Geralmente, os sintomas da doença não ocorrem no início do diabetes mellitus (DM), enquanto que a disfunção subclínica pode ocorrer em 1 ano após diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (não insulino dependente – DM2) e 2 anos após o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (insulino dependente – DM1) (19).

Trabalhos têm demonstrado uma significativa associação entre a NAD e eventos cardiovasculares, tornando a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) uma das mais importantes e bem estudadas formas clínicas de NAD (20).

A NAC é resultado do dano de fibras nervosas autonômicas que inervam o coração e vasos sanguíneos, resultando em anormalidades no controle da frequência cardíaca (FC) e na dinâmica vascular (21). A presença de NAC pode ser avaliada através de testes não invasivos, descritos por Ewing e cols. (22). O diagnóstico de neuropatia autonômica é estabelecido quando mais de um teste apresenta anormalidades, em uma série de cinco testes (descritos na tabela 1). Entretanto estes testes estão em desuso, já que dependem muito da colaboração do paciente e atualmente estão sendo substituídos por métodos mais sofisticados e fidedignos ao comportamento das oscilações cardiovasculares. Entre estes métodos disponíveis, a análise espectral e o mapa de retorno tridimensional são os mais utilizados, sendo que o mapa de retorno tridimensional foi criado recentemente por Moraes e cols., um grupo de pesquisado-

res brasileiros vinculados ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (23).

Tabela 1: Testes autonômicos mais utilizados para avaliação de neuropatia diabética.

Testes	Métodos e valores de referência
Manobra de Valsalva	Razão entre maior RR após manobra e menor durante. Normal: $\geq 1,2$
Ortotatismo	Razão entre maior e menor RR após alteração de posição. Normal: $\geq 1,06$
Respiração Profunda	Diferença entre FC média na inspiração e expiração. Normal: maior do que 6 bpm
Hipotensão Postural	Diferença na PAS. Normal: ≤ 25 mmHg
Exercício Estático	Diferença da PADmáx durante e anterior à manobra. Normal: ≥ 10 mmHg

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; RR: intervalo de ondas R do eletrocardiograma.

Em revisão de vários estudos epidemiológicos, nos quais os indivíduos tiveram diagnóstico de DM, foi mostrado que, em 5 anos, a taxa de mortalidade por complicações sérias do sistema cardiovascular foi cinco vezes maior em indivíduos com NAC do que naqueles sem envolvimento autonômico (24,25).

Outros estudos evidenciaram que, além da disfunção autonômica devido à hiperatividade adrenérgica, também pode se observar hipoatividade vagal concomitante (26,27). A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a sensibilidade barorreflexa estão reduzidas em sujeitos com DM2 quando comparados com indivíduos saudáveis sem evidência de intolerância à glicose (28,29). A redução da VFC é considerada um indicador prévio de NAC (30).

Embora o mecanismo que explique o aumento de risco devido à disautonomia não esteja claramente definido, existem evidências experimentais de um efeito protetor da estimulação vagal sobre a vulnerabilidade elétrica ventricular, correlacionando a hipoatividade parassimpática ao desenvolvimento de arritmias letais (31,32).

Nos últimos anos, constatou-se que a redução da atividade simpática, através de agentes bloqueadores de receptores β -adrenérgicos, está associada à diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular (9,10) e que os mecanismos envolvidos provavelmente estejam relacionados com aumento da atividade vagal (11,12). Embora a ativação colinérgica possa representar um mecanismo importante de proteção cardiovascular, não existem alternativas farmacológicas disponíveis com esse propósito específico. Uma alternativa farmacológica para provocar estimulação colinérgica é a inibição da atividade colinesterásica. O aumento da neurotransmissão parassimpática pode ser obtido através da inibição da acetilcolinesterase, bloqueando o colapso enzimático da acetilcolina nos receptores colinérgicos do SNA (33).

Estudo recente utilizando escopolamina mostrou que a droga aumentou a atividade vagal em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (33), aumentando a VFC. Esses achados sugerem que a escopolamina pode eventualmente conferir cardioproteção nesses pacientes. Embora

esta hipótese não tenha sido formalmente testada, um outro estudo (34) não foi capaz de detectar qualquer proteção da Escopolamina contra fibrilação ventricular induzida por exercício associado à oclusão coronária em cães infartados, apesar de ter ocorrido aumento da VFC.

ATIVIDADE FÍSICA EM PACIENTES DIABÉTICOS

O treinamento físico gera uma série de adaptações fisiológicas em nível metabólico, neuromuscular, cardiovascular, respiratório, endócrino e gastrointestinal (14).

Os benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico têm levado muitos investigadores a indicá-lo como uma conduta não-farmacológica importante no tratamento de diferentes patologias como o diabetes, a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca (14,35-37). Além disso, estudos epidemiológicos têm demonstrado que o sedentarismo é um grande fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão e do DM2 (38). Trabalhos recentes demonstraram melhora da disfunção cardiovascular e dos níveis insulinêmicos em ratos com DM induzido por estreptozotocina treinados por 10 semanas (39,40).

Em uma sessão de atividade física, de forma similar à ação da insulina, o exercício aumenta a sensibilidade e a captação de glicose pelo músculo esquelético, processo esse que se deve, provavelmente, à translocação dos transportadores de glicose (GLUT 4) para a membrana plasmática muscular (41). Isto contribui para a diminuição da resistência periférica à insulina e a intolerância à glicose do DM2 (42).

Além disso, se considerarmos que muitos pacientes diabéticos têm hipertensão arterial associada, o efeito hipotensor agudo ou crônico da atividade física é mais um benefício fisiológico importante no tratamento dessas patologias.

O ganho de peso que acompanha por vezes o diabetes, a hipertensão e o envelhecimento, é revertido e prevenido pela atividade física regular. Estudos têm demonstrado que o acúmulo de gordura abdominal e a diminuição da massa muscular estão altamente correlacionados com o desenvolvimento de resistência a insulina. O treinamento físico resulta em perda de peso, preferencialmente em regiões centrais do corpo, e estimula o desenvolvimento muscular (41).

O treinamento físico pode provocar alterações neurovegetativas e cardiovasculares importantes. Bradicardia de repouso foi verificada em humanos (43,44), mas as razões da redução da FC ainda permanecem controversas. A hipertrofia cardíaca e a participação de componentes do SNA têm sido abordadas como possíveis mecanismos responsáveis pela bradicardia (44,45).

Os pressorreceptores e os quimiorreceptores arteriais reconhecidamente regulam a pressão arterial momento a momento (46). Entretanto, em algumas condições fisiológicas ou fisiopatológicas essa regulação pode ser sensivelmente alterada. Estudos realizados em humanos (47,48) e animais (49, 50) têm detectado importantes modificações

nas respostas fisiológicas dependentes do arco reflexo pressorreceptor após um período de treinamento em normotensos. Esses resultados, em conjunto, demonstram uma inibição da sensibilidade reflexa para a bradicardia e uma potenciação significativa da taquicardia. As possíveis alterações benéficas do treinamento físico sobre a regulação cardiovascular em pacientes diabéticos permanecem pouco elucidadas.

As melhoras metabólicas pelo treinamento físico em animais e humanos diabéticos são bastante abordadas na literatura (36,37,38). Todavia, as alterações cardiovasculares do diabético submetido à atividade física são raras e incompletas.

ATIVIDADE FÍSICA EM PACIENTES DIABÉTICOS COM DISFUNÇÃO AUTONÔMICA

O SNA controla as respostas cardiovasculares ao exercício. O aumento da FA que ocorre durante o exercício físico resulta de uma interação entre os ramos simpático e parassimpático do SNA. Em estudo realizado com indivíduos paraplégicos e tetraplégicos, Dela e cols (51), observaram que o SNA é essencial para o aumento da FC no início do exercício e para a habilidade de manutenção da PA. Loimaala e cols (52), em análises realizadas em indivíduos sedentários saudáveis, constataram que um programa de exercício com duração de 5 meses, melhorou a VFC e a sensibilidade barorreflexa desses indivíduos.

Roy e cols., avaliaram a performance de 25 pacientes diabéticos, sendo que 14 apresentavam uma variação de ondas RR normal e 11 apresentavam variação RR anormal. Todos passaram por avaliação do consumo máximo de oxigênio e débito cardíaco antes e durante testes de esforço máximos em bicicleta e os resultados demonstraram que indivíduos com intervalos de ondas RR anormais mostravam resultados alterados (53).

A atividade física regular tem sido prescrita como tratamento não farmacológico em diferentes populações, face estudos que demonstraram seu “efeito protetor” ao organismo. Baseado nesse “efeito protetor”, diversos trabalhos têm examinado o impacto do exercício na disfunção autonômica (51,52,54).

A disfunção autonômica em diabéticos, interfere na tolerância ao exercício físico por diversos fatores, incluindo-se competência cronotrópica, tolerância a grandes pressões cardiovasculares, dilatação ventricular, aumento do volume de ejeção e níveis elevados de catecolaminas circulantes (44).

Em estudo com DM1 com e sem neuropatia autonômica, Kahn e cols. (44) observaram que a duração do exercício foi similar entre os grupos, apesar do prejuízo nas respostas hemodinâmicas. No mesmo estudo, confirmaram que essas respostas não estão associadas à isquemia miocárdica e sim, a uma diminuição da sensibilidade simpática e parassimpática.

Outros estudos, realizados com pacientes diabéticos com e sem NAD imediatamente após o exercício, identificaram resposta hemodinâmica anormal, epinefrina e nore-

pinefrina plasmáticas reduzidas, indicando resposta simpato-adrenal alterada (55) e VO₂ máx. reduzido durante exercício (55,56).

Estudos em indivíduos com NAD, mostram a FC de repouso aumentada e FC máxima diminuída durante o exercício físico, demonstrando que a regulação da FC é anormal. Da mesma forma, valores de PA estão diminuídos durante o exercício, causando respostas hemodinâmicas alteradas (44,57).

Os programas de exercícios têm demonstrado grandes benefícios na função autonômica cardiovascular, por melhorarem a sensibilidade barorreflexa, a variabilidade da FC e PA em pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensão e diabetes mellitus (58-60). Loimaala e cols. observaram 2 grupos de pacientes com DM2, onde um dos grupos foi submetido ao tratamento convencional e o outro foi submetido a 12 meses de treinamento físico. Encontrando no grupo treinado, um aumento significativo da sensibilidade barorreflexa (59).

CONCLUSÃO

Baseados no levantamento bibliográfico realizado no presente estudo, concluímos que:

A realização do exercício físico controlado em pacientes portadores de diabetes mellitus e NAC melhoram valores hemodinâmicos, bem como controlam o reflexo da circulação, possibilitando que o exercício físico seja considerado como tratamento complementar para os pacientes diabéticos e sendo incorporado às condutas utilizadas habitualmente.

REFERÊNCIAS

- Malerbi D, Franco L. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69yr. *Diabetes Care*. 1992; 15: 1509-16.
- King H, Aubert RE and herman WH> Global burden of diabetes. 1995-2000: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-31.
- Pickup JC & Williams G. *Chronic Complications of Diabetes*. Blackwell Science, London 1994;
- Richard MJ, Richard WN. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 736-44.
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980; 92: 308-11.
- Barron HV, Michael DL. Autonomic nervous system and cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1053-60.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post – Infarction Research Group. Decreased heart rate variability its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256-62.
- Schwartz PJ. The quest for mechanisms of the sudden infant death syndrome: doubts and progress. *Circulation*. 1987; 75: 677-83.
- Gheordhiade M, Shivkumar K, Schultz L, Tilley B., Goldstein S. Prognostic significance of eletrocardiographic persistent ST depression in patients with their first myocardial infarction in the placebo arm the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am Heart J* 1993; 126: 271-8.
- Lichstein E, Morganroth J, Harrist R, Hubble E. Effect of propranolol on ventricular arrhythmia. The beta-blocker heart attack trial experience. Pt2. *Circulation* 1983; 67: 10-15.
- Binkley PF, Haas GJ, Starling RC, Nunziata E, Hatton PA, Leier CV, Cody RJ. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:655-61.
- Goldsmith RL, Bigger JT, Bloomfield DM, Krum H, Steinman RC, Sackner-Bernstein, Packer M. Long-term carvedilol therapy increases parasympathetic nervous system activity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80(15):1101-4.
- Harthmann AD, De Angelis K, Costa LP, Senador D, Schaan BD, Krieger EM, Irigoyen MC. Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats. *Auton Neurosci*. 2006; Dec 27.
- Tipton CM. Exercise training and hypertension, an update. *Exercise and Sport Science Review*. 1991; 4: 447-505
- Schneider S, Vitug A, Ananthakrishnan R, Khachadurian A. Impaired adrenergic response to prolonged exercise in type I diabetes. *Metabolism*. 1991; 40: 1219 –25.
- Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. 2001; 68: 928-44.
- Vinik AI. Diagnosis e management of diabetic neuropathy. *Clin Geriatr Med*. 1999; 15: 293-320.
- Ewing DJ. Cardiac autonomic neuropathy. In *Diabetes heart disease*. Jarret RJ, Ed. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier, 1984, p. 99-132.
- Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Renan A, Halter JB, Ensink JW, Porte D Jr. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care*. 1984; 7: 447-53.
- Vinik AI et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26(5): 1553-79.
- Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum*. 1998; 11: 227-31.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985; 8: 491-8.
- Moraes RS, Ferlin EL, Polancyk CA, Rohde LEP, Zaslavski L, Gross JL, Ribeiro JP. Three-dimensional return map: a new tool for quatification of heart rate variability. *Auton. Neurosci*. 2000; 83: 90-9.

24. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJM* 1980; 193: 95-108.
25. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev*. 1994; 10: 339-383.
26. Moser M, Lehofer M, Sedminek A et al. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation* 1994; 90: 1078-82.
27. Puig J, Freitas J, Carvalho MJ et al. Study of the autonomic nervous system with heart rate spectral analysis in acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 1991; 10: 923-9.
28. Pikkujämsä SM, Huikuri IIV, Airaksinen KE, et al. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 523-31.
29. Smith S. Reduced sinus arrhythmia in diabetic neuropathy: diagnostic value of an age related normal range. *BMJ* 1982; 285: 1599-601.
30. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999; 7: 300-15.
31. Kolman B, Verrier R, Lown B. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic parasympathetic interactions. *Circulation* 1975; 52: 578.
32. Vanoli E, Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68: 1471-81.
33. La Rovere MT, Mortara A, Pantaleo P, Maestri R, Cobelli F, Tavazzi L. Scopolamine improves autonomic balance in advanced congestive heart failure. *Circulation* 1994; 90: 838-43.
34. Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB, De Ferrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation*. 1995; 15: 91(10):2516-9.
35. Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D Jr, Negrao CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit*. 2000; 5(5-6): 255-62.
36. Jennings G, Nelson L, Dewar E, Korner P, Esler M, Laufer E. Antihypertensive and hemodynamic effects of one year's regular exercise. *Journal of Hypertension*. 1986; 4:S659-661.
37. Wallberg-Henriksson H., Constable SH, Young DA, et al. Glucose transport into rat skeletal muscle: interaction between exercise and insulin. *J Appl Physiol*. 1988; 65(2): 909-13.
38. Hardman AE. Exercise in prevention of atherosclerotic, metabolic and hypertensive diseases: a review. *Journal of Sports Science*. 1996; 14(3): 201-18.
39. De Angelis KLD, Gadonski G, Fang J, Dall'Ago P, Albuquerque VL, Peixoto LRA, Fernandes TG & Irigoyen MC. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. *Hypertension*. 1999; 34 (2): 768-72.
40. De Angelis KLD, Oliveira AR, Dall'Ago P, Godonski G, Peixoto L, Lacchini S, Fernandes TG, Irigoyen MC. Exercise training improves cardiac function in diabetic-streptozotocin rats. *Braz J Med Biol Res*. 2000; 36 (6), 635 – 41.
41. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Medicine*. 1997; 24(5): 321-36.
42. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annual Review Medicine*. 1998; 49: 235-61.
43. Frick, MH. The mechanisms of bradycardia evoked by physical training (1967). *Cardiologia*; 51: 46-54.
44. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 1986; 9: 389-94.
45. Sigvardsson K, Svanfeldt E and Kilbom A. Role of the adrenergic nervous system in development of training-induced bradycardia (1977). *Acta Physiologica Scandinavia*; 101: 481-8.
46. Krieger EM, Salgado HC, Micheline LC. Resetting of the baroreceptors. In: Guyton, AC; Hall, JE. *International Review of Physiology*. 1982; 26: 119-46 (Cardiovascular Physiology, 4).
47. Barney JA, Ebert TJ, Groban L, et al. Carotid baroreflex responsiveness in high-fit and sedentary young men. *Journal of Applied Physiology*. 1988; 65:2190-4.
48. McDonald PM, Sanfilippo AJ, Savard GK. Baroreflex function and cardiac structure with moderate endurance training in normotensive men. *Journal of Applied Physiology*. 1993; 4: 2469-77.
49. Bedford TG, Tipton CM. Exercise training and the arterial baroreflex. *Journal of Applied Physiology*. 1987; 63: 1926-32.
50. Negrão CE, Moreira ED, Brum PC, Denadai MLDR, Krieger EM. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1992; 25: 1045-52.
51. Dela F, Mohr T, Jensen CMR, Haahr HL, Secher NH, Sorensen FB, Kjaer M. Cardiovascular control during exercise. Insights from spinal cord – injured humans. *Circulation*. 2003; 107: 2127-33.
52. Loimaala A, Huikuri HV, Oja P, Pasanen M, Vuori I. Controlled 5-mo aerobic exercise training improves Heart rate but not Heart rate variability or baroreflex sensitivity. *J Appl. Physiol*. 2000; 89: 1825-9.
53. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med*. 1989; 87 (4): 382-8.
54. Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ, Parving HH, Benn J. Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*. 1982; 22: 318-23.

55. Bottini P, Tantucci C, Scionti L, et al. Cardiovascular response to exercise in diabetics patients: influence of autonomic neuropathy of different severity. *Diabetologia*. 1995; 38: 244-50.
56. Tantucci C, Bottini P, Dottorini ML, Puxeddu E, Casucci G, Scionti L, Sorbini CA. Ventilatory response to exercise in diabetic subjects with autonomic neuropathy. *J Appl Physiol*. 1996; 81: 1978-86.
57. Colberg SR, Swain DP, Vinik AI. Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 986-90.
58. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Chest*. 1992; 85: 2119-31.
59. Loimaala A, Huikuri HV, Kööbi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52: 1837-42.
60. Somers VK, Conway J, Johnston J and Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet*. 1991; 337: 1363-8.