

Vanessa Monteiro da Silva

**Metabolismo dos quilomícrons e capacidade da lipoproteína
De alta densidade (HDL) de receber lípidos na Síndrome
Metabólica e no diabetes *mellitus* tipo 2**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Carmen G.C.M. Vinagre

São Paulo
2007

Dedicatória

Aos meus queridos pais Renato e Palmira, que sempre foram meu espelho e minha fonte de incentivo. Estejam certos que o amor de vocês me fez chegar tão longe e suportar os momentos difíceis. Agradeço por tudo que me deram, pela vida que me ofereceram, pelo que sou, por tudo que se dedicaram e por tudo que fizeram para me ver feliz.

Aos meus irmãos Renata, Marcella e Rodrigo por serem meus verdadeiros amigos, com a certeza do companheirismo, da compreensão e do grande amor que nos une...

Vocês são a razão da minha vida!

Agradecimento Especial

A minha orientadora Dra. Carmen Guilherme Christiano de Matos Vinagre pela confiança e segurança que tem me proporcionado desde o aprimoramento. Mais do que respeito e admiração pelo seu profissionalismo, tenho imenso carinho e admiração pela pessoa humana e especial que é.

Agradecimentos

Talvez agradecer seja pouco comparado à dimensão do que essas pessoas me ofereceram...

Agradeço o Prof. Dr. Raul Maranhão, Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo e diretor do Laboratório de Metabolismo de Lípidos, pela oportunidade oferecida e apoio à pesquisa.

À minha avó Terezinha, por todo seu amor e dedicação aos netos e por todos os bolinhos caipiras e gostosuras preparados com tanto carinho.

Obrigada à minha tia e madrinha Mary que me acolheu em sua casa e me apoiou desde o começo.

A Thais Homem de Melo, que já é da família, pelo carinho e amizade.

Às minhas grandes amigas Cristina Ito e Camila Natale, que mesmo trabalhando que nem loucas, estiveram sempre ao meu lado nos momentos em que mais precisei. A alegria e bondade de vocês sempre me contagiou e me permite crer que as verdadeiras amizades existem sim.

Aos Drs. Ana Paula Marte, Carolina Piras e Raul Dias dos Santos Filho pelas sugestões e contribuições que enriqueceram este trabalho.

A Prof. Dra. Elvira Maria Guerra Shinohara, supervisora do PAE, que admiro muito, obrigada pela oportunidade e por me fazer gostar de hematologia.

Aos funcionários do Laboratório de Metabolismo de Lípidos, em especial à Sheila Loyola, Débora Deus, Conceição e Augusta, pela amizade e por me ajudarem na concretização deste trabalho ao longo do meu doutorado.

Ao Bill Presada pelo incentivo, amizade e ajuda no inglês.

As amigas Amanda Padovezzi e Fernanda Maniero, pela amizade sincera e valiosa, por inúmeras conversas terapêuticas e momentos de diversões.

Obrigada à Marina Bertato, pelo companheirismo nesta etapa final, fazendo-me rir com suas histórias e sempre solícita quando eu precisava.

A amiga Maria Elisabeth Fernandes, que sempre me incentivou com suas palavras aceleradas, amigas e positivas.

Obrigada à Talita Seydell, minha primeira amiga no laboratório, por todos os momentos alegres, pelo incentivo e convívio nestes anos.

Obrigada à Tatiana Solano, minha amiga de apartamento, que sempre compreendeu minha desordem organizada e por sempre me dizer o que era mais racional, mesmo quando não queria escutar.

A amiga Aleksandra Tiemi, por sempre me ajudar e ensinar tudo o que aprendeu no laboratório e por me apoiar em todos os momentos da minha vida.

A Fernanda Pozzi, a nova geração do laboratório, por todo carinho, apoio e amizade.

A Lisa Ficker, por ter se tornando uma grande amiga nestes anos de pesquisa e estar sempre disposta a ajudar .Obrigada!

Ao Renato Barboza, pela amizade, paciência e disposição a ensinar desde o começo da minha vida em pesquisa.

Aos pós-graduandos do laboratório de Metabolismo de Lipides, Juliana Vinagre, Ivana, Tatiane Vanessa, Fabiola Filippin , Cristina Almeida, Camila Puck, Ana Carolina Gagliardi, Ana Crsitina Lo Prete, Carolina Azevado, Tatiana, Jéferson Luis e Antônio por todo carinho, paciência e diversão na nossa convivência diária.

Obrigada a todos!

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	1
1.1.2. Epidemiologia	1
1.1.3. Fisiopatologia do Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	2
1.2. Síndrome Metabólica.....	4
1.3. Lipoproteína de Alta Densidade	8
1.3.1. HDL e Aterosclerose	11
1.4. Metabolismo dos Quilomícrons	13
1.4.1 Metabolismo de Quilomícrons e Aterosclerose	15
1.4.2. Metodologias para Avaliação do Metabolismo de Quilomícrons	17
1.5. Dislipidemia na Síndrome Metabólica e no Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	21
1.5.1. Estado pré-prandial	21
1.5.2. Estado pós-prandial.....	22
2. OBJETIVOS	26
3. CASUÍSTICA.....	27
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	32

4.1. Reagentes	32
4.2. Determinações Bioquímicas	32
4.3. Determinação do diâmetro da partícula de HDL	33
4.4. Preparação da LDE	34
4.5. Transferência de Éster de Colesterol (EC), Fosfolípides (PL), Triglicérides (TG) e Colesterol Livre (CL) para a HDL	35
4.6. Preparação de uma nanoemulsão de Quilomícron Artificial	36
4.7. Estudos Cinéticos	37
4.8. Avaliação do risco radiológico	37
4.9. Análise de dados cinéticos dos Quilomícrons	39
4.9.1. Análise da cinética do éster de colesterol marcado com ^{14}C	41
4.9.2. Análise da cinética dos triglicérides marcados com ^3H	42
4.10. Análise Estatística	43
5. RESULTADOS	45
5.1. Determinações Bioquímicas	45
5.2. Medida do diâmetro da HDL e taxa de transferência de colesterol livre, éster de colesterol, triglicérides e fosfolípides da nanoemulsão para a HDL	47
5.3. Decaimento plasmático do triglicérides e éster de colesterol radioativos da nanoemulsão de quilomícrons artificiais	48
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÃO	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

LISTA DE ABREVIATURAS

APO	Apolipoproteína
ABCA1	ATP-binding cassette transporter A1
CETP	Proteína Transportadora de éster de Colesterol
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
HDL	Lipoproteína de densidade alta
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
LDL	Lipoproteína de Densidade Baixa
LCAT	Lecitina-colesterol-acil-transferase
LH	Lipase Hepática
LLP	Lipase Lipoprotéica
PDL	Produto de Digestão Lipídica
PLTP	Proteína Transportadora de Fosfolípidos
PON-1	Paraxonase 1
QM	Quilomícrons
SH	Sulfato de Heparan
SM	Síndrome Metabólica
SR-BI	Receptor <i>scavenger</i> classe B tipo I
TG	Triglicérides
TFR	Taxa Fracional de Remoção
VLDL	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

LISTAS DE FIGURAS

FIGURA 1. Modelo compartimental adotado para análise de cinética de quilomícrons artificiais.....**40**

FIGURA 2. Curvas de decaimento plasmático dos triglicérides marcados (TG-³H) da nanoemulsão, nos grupos controle, DM2 e SM.....**50**

FIGURA 3. Curvas de decaimento plasmático do éster de colesterol (EC-¹⁴C) da nanoemulsão nos grupos controle, DM2 e SM.....**50**

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características clínicas dos grupos Controle, Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).....	31
TABELA 2. Dados laboratoriais dos grupos Controle, Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).....	31
TABELA 3. Concentrações plasmáticas de lipoproteínas, glicose, ácidos graxos livres entre os grupos Controle, Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).....	46
TABELA 4. Diâmetro da HDL nos grupos Controle, Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).....	47
TABELA 5. Transferência de fosfolípidos, triglicérides, éster de colesterol e colesterol da nanoemulsão para a HDL nos grupos Controle, Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).....	48
TABELA 6. Taxa fracional de remoção dos triglicérides (TFR TG- ³ H) e do éster de colesterol (TFR EC- ¹⁴ C) da nanoemulsão de quilomícrons (min ¹) nos grupos Controle, Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM)	49

RESUMO

O principal distúrbio metabólico decorrente do Diabetes *mellitus* tipo 2 e da Síndrome Metabólica corresponde a alterações no metabolismo lipídico. Portanto, torna-se importante a melhor compreensão de alguns aspectos do metabolismo de lipoproteínas plasmáticas. Nesse sentido, a avaliação do metabolismo dos quilomícrons e da transferência de lípidos de lipoproteínas plasmáticas para a lipoproteína de alta densidade (HDL), pode fornecer informações importantes relacionadas com o processo aterogênico. No presente estudo, foram estudados 15 indivíduos portadores de Diabetes *mellitus* tipo 2, 15 indivíduos com Síndrome Metabólica e 14 controles normolipidêmicos. Foi avaliada a cinética plasmática de uma nanoemulsão lipídica artificial com comportamento metabólico similar ao dos quilomícrons naturais, marcada com triglicérides (TG-³H) e éster de colesterol (EC-¹⁴C) radioativos. A nanoemulsão de quilomícrons artificiais foi injetada endovenosamente e amostras de sangue foram coletadas durante intervalos pré-estabelecidos. As curvas de decaimento plasmático dos lípidos radioativos da nanoemulsão foram traçadas e as taxas fracionais de remoção (TFR) foram calculadas por análise compartimental. Para avaliação da transferência de lípidos foi utilizada uma nanoemulsão semelhante a LDL (LDE) marcada com TG-³H e colesterol livre-¹⁴C (CL-¹⁴C) ou fosfolípidos-¹⁴C (PL-¹⁴C) e EC-³H, como doadora de lípidos para a HDL. Após incubação *in vitro* da LDE com o plasma, seguiu-se a precipitação das lipoproteínas que contem apolipoproteína B, restando no sobrenadante apenas a HDL. As taxas de transferência de lípidos foram expressas em % de radioatividade encontrada no sobrenadante. Também foi

determinado o diâmetro da HDL por espalhamento de luz. A TFR-EC dos grupos DM2 ($p < 0,05$) e SM ($p < 0,01$) comparado ao grupo controle apresentou-se diminuída, enquanto que as TFR-TG foram similares nos três grupos. Houve maior transferência de fosfolípidos e colesterol nos grupos DM2 e SM comparando-se com grupo controle ($p < 0,001$). A transferência de triglicérides e de éster de colesterol não diferiu entre os grupos. Não observou-se diferença no diâmetro da HDL nos três grupos. Concluindo, nossos resultados sugerem que a remoção plasmática dos remanescentes de quilomícrons encontra-se alterada em pacientes com SM e com DM2. Além disso, a transferência de lípidos presentes na superfície das lipoproteínas para a HDL encontra-se aumentada nesses dois distúrbios metabólicos. Essas alterações podem contribuir com a maior incidência de aterosclerose nesses pacientes.

Descritores: Síndrome X Metabólica/ metabolismo, Diabetes mellitus tipo 2, Quilomícrons, Lipoproteínas HDL, Emulsões

ABSTRACT

The main metabolic disturbances occurring as a result of type 2 diabetes mellitus (DM2) and Metabolic Syndrome (MetS) are alterations in the metabolism of lipids. It is therefore, important to better understand the aspects by which plasma lipoproteins are metabolized. The evaluation of chylomicron metabolism and lipid transfer of high density lipoprotein (HDL) can thus yield useful information regarding the atherosclerotic process. In this study, 15 Type 2 Diabetes individuals, 15 Metabolic Syndrome individuals and 14 normolipidemic control individuals were studied. The plasmatic kinetics of an artificial lipidic nanoemulsion mimicking the behavior of natural chylomicrons were evaluated. This artificial chylomicron nanoemulsion, labeled with radioactive triglycerides (TG-³H) and radioactive cholesteryl oleate (CO-¹⁴C) was injected intravenously and blood samples collected at pre-established time intervals. The plasmatic decay curve of the radioactive lipids of the nanoemulsion was traced and the fractional clearance rate calculated (FCR) through compartmental analysis. In order to evaluate the lipid transfer, we used a nanoemulsion similar to LDL, labeled with TG-³H and free cholesterol -¹⁴C (CL-¹⁴C) or with phospholipids -¹⁴C (PL-¹⁴C) and CO-³H, as a lipid donor to HDL. After in vitro nanoemulsion incubation with the plasma, the lipoproteins containing apolipoprotein B were precipitated, resulting in a supernatant containing HDL. The lipid transfer rates were expressed in % of radioactivity measured in the supernatant. It was also determined the diameter of the HDL using light scattering technique. The TFR-EC for the DM2 (p <0.05) and MetS (p <0.01) groups when compared to the control group was reduced. The

TFR-TG, on the other hand, remained similar in all three groups. The transfer of phospholipids and cholesterol for the DM2 ($p < 0.001$) and MetS groups was greater than that of the control group ($p < 0.001$). The triglycerides and ester cholesteryl transfer showed no differences between the studied groups. Furthermore, no difference in HDL diameter was observed in any of the three groups. In conclusion, our results suggest that the removal of chylomicron remnants from the plasma is altered in SM and DM2 patients. Furthermore, there is an increase in the transfer of lipids located on the surface of lipoproteins to HDL. These alterations may contribute to a higher incidence of atherosclerosis in these patients.

Descriptors: Metabolic Syndrome X/ metabolism, Type 2 Diabetes mellitus, Chylomicrons, HDL lipoproteins, Emulsions.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Diabetes *mellitus* tipo 2

1.1.2. Epidemiologia

O Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (*National Cholesterol Education Program-NCEP*, 2001), constituindo-se um dos principais problemas de saúde mundial, principalmente em países desenvolvidos (*International Diabetes Federation*, 2006).

O DM2 é uma doença crônica presente em indivíduos de todo o mundo e sua incidência está aumentando na população adulta e urbanizada, com uma prevalência atribuída às mudanças demográficas, ao aumento da longevidade e da obesidade com estilo de vida sedentário. Em 2002 existiam 173 milhões de adultos com diabetes no mundo e a estimativa indicava que em 2030 este número passa-se a ser de 366 milhões (WILD et al., 2004). Além disso, existem evidências de que o DM2 está se tornando freqüente em crianças e adolescentes (ALBERTI et al., 2004).

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2006), o número mundial de mortes atribuídas ao DM2 está em torno de 800 mil, número este subestimado pelo fato de serem suas complicações, particularmente as cardiovasculares e cerebrovasculares, as causas da morte, sendo que estas causas retratam as estatísticas de mortalidade.

Os prejuízos do DM2 são difíceis de serem quantificados. Além do problema econômico, a doença afeta a vida das pessoas com diabetes e suas

famílias, causando dor, ansiedade e perda da qualidade de vida. Os custos diretos, dependendo do grau de saúde e tratamento, variam entre 2,5 % e 15% do orçamento anual da saúde. Em 2003 no Brasil, foram gastos em torno de 3,9 milhões de dólares (BARCELÓ et al., 2003) e nos Estados Unidos, os custos diretos e indiretos com a doença em 2002, foram estimados em 132 bilhões de dólares (*American Diabetes Association, 2003*).

Uma prevenção efetiva significa atenção à saúde de forma eficaz, seja pela prevenção do início do DM2 ou de suas complicações agudas ou crônicas.

Reduzir o impacto do DM2 significa, antes de tudo, reduzir a incidência da doença, antecipando-se ao seu aparecimento com medidas preventivas, sobretudo em indivíduos de alto risco, tais como os portadores de tolerância diminuída à glicose (TDG) e de glicemia de jejum alterada (GJA) (DAVIES et al., 2000). Estimativas mostram que 50-70% de pessoas com TGD irão desenvolver DM2. Intervenções comportamentais e farmacológicas têm sido estudadas e implementadas com esse objetivo. Modificações no estilo de vida, tais como controle dietoterápico e prática sistemática de exercícios físicos, bem como o uso de alguns agentes orais, têm se mostrado eficazes (*Diabetes Prevention Program, 2002*).

1.1.3. Fisiopatologia do Diabetes *mellitus* tipo 2.

O DM2 é uma doença progressiva e heterogênea, caracterizada pela presença de resistência periférica à insulina, ausência de regulação da produção da glicose hepática e declínio da função das células β do pâncreas (DEFRONZO et al., 1992).

A disfunção da célula β das ilhotas de Langerhans no pâncreas é crucial para o desenvolvimento de DM2. Primeiramente, ocorre uma mudança na curva de secreção de insulina, com perda na secreção rápida desta quando ocorre estimulação pela glicose proveniente dos carboidratos da refeição (SCHEEN, 2002 ; LUZ et al. , 1989). Esta falência na primeira fase leva a uma redução do transporte de glicose para dentro das células. Neste caso, os indivíduos são hiperglicêmicos e conseqüentemente hiperinsulinêmicos, devido ao aumento da produção de insulina crescente, em resposta à resistência periférica, uma alteração adquirida ou geneticamente herdada da célula β .Este período é curto, pois ocorre uma subseqüente perda progressiva da função da célula β .

As hiperglicemias por longos períodos de tempo resultam em acúmulo de glicogênio dentro das células β causando disfunção e diminuição da síntese e secreção de insulina. Além disso, o acúmulo de sorbitol, a glicação de proteínas das células beta e aumento de ácidos graxos livres (KHARROUBI et al., 2003) contribuem para a redução da secreção de insulina. Como conseqüência, uma segunda fase ocorre pelos níveis elevados de glicose, denominada de desensibilização da célula β , caracterizada pelo efeito inibitório na liberação de insulina.

Em um período de tempo prolongado de até anos, a secreção de insulina diminui gradualmente, com perda da massa de células β , o que leva o paciente de um estágio de hiperinsulinemia e resistência à insulina a um quadro de insulinopenia e resistência à insulina (MALAISSE , 1996).

A resistência à insulina faz parte da fisiopatogenia da doença e está relacionada, na maioria dos casos, à obesidade. O aumento da circunferência abdominal está relacionado com a resistência à insulina, mesmo na ausência de diabetes (FERRANNINI, 1995).

A insulina possui diversos efeitos fisiológicos no organismo como, aumento da captação de glicose pelas células, aumento do fluxo sanguíneo e da oferta de glicose para o tecido muscular, além de vasodilatação dependente do endotélio, entre outros. Em concentrações elevadas, como nos casos de hiperinsulinemia compensatória na resistência à insulina, a insulina está associada a uma série de processos fisiopatológicos e é o substrato comum implicado na origem da hipertensão arterial e dislipidemia, nos pacientes com DM2 (SANCHEZ-RECALDE et al., 2001).

A resistência à insulina precede em anos o aparecimento do DM2, sendo acompanhada da presença de um ou mais fatores de risco como a dislipidemia, hipertensão e obesidade (GINSBERG ,2000).

O risco de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares encontra-se aumentado em pacientes com DM2. As manifestações clínicas da aterosclerose no DM2 incluem doença arterial coronária (DAC), doença arterial periférica e doenças vasculares cerebrais, sendo que a DAC é responsável pela maioria dos casos de morbidade e mortalidade (BECKMAN et al., 2002). Pacientes com DM2 possuem um risco de cerca de 2 a 4 vezes de DAC (WILSON, 1998; HAFFNER et al., 1998).

1.2. Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por hiperinsulinemia, obesidade, dislipidemia e hipertensão (REILLY et al., 2003; AYYOBI et al., 2003). Outros aspectos da síndrome incluem o estado proinflamatório, microalbuminúria e hipercoabilidade (FESTA et al., 2000). A patogênese da síndrome metabólica tem múltiplas origens. Obesidade e sedentarismo, juntamente com dieta e fatores genéticos, interagem para o desenvolvimento da síndrome.

Em 1988, Reaven introduziu o termo síndrome X, com a resistência à insulina sendo um denominador comum para a síndrome (REAVEN et al., 1988). Em adição à síndrome X, vários outros sinônimos vêm sendo propostos, como: síndrome DROP (dislipidemia, resistência à insulina, obesidade e alta pressão arterial), síndrome plurimetabólica e síndrome de resistência à insulina (REILLY et al., 2003 ; AYYOBI et al., 2003 ; SEMENKOVICH et al., 2004).

De acordo com a *International Diabetes Federation* (2006), que atribui valores de acordo com parâmetros étnicos específicos, um indivíduo pode ser considerado como portador de síndrome metabólica de acordo com os seguintes critérios clínicos e laboratoriais:

- Presença de obesidade central, definida como a medida da circunferência abdominal $\geq 90\text{cm}$ para homens e $\geq 80\text{cm}$ para mulheres, segundo parâmetros étnicos da América do Sul e Central, associada à presença de 2 ou mais dos fatores relacionados abaixo:
- Aumento dos níveis de triglicérides: $> 150\text{ mg/dL}$ ou tratamento específico para esta alteração lipídica;

- Redução dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL): < 40 mg/ dL em homens e < 50 mg/ dL em mulheres;
- Aumento da pressão arterial: pressão arterial sistólica \geq 130mm Hg ou diastólica \geq 85mm Hg ou tratamento prévio para hipertensão;
- Aumento dos valores de glicemia de jejum: \geq 100mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes tipo 2.

Reaven, em 1988, sugeriu que a presença de resistência à insulina é o elemento central e a causa de um grupo de anormalidades, incluindo intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão. Para compensar a ação deficiente de insulina nos tecidos, as células β das ilhotas de Langerhans, no pâncreas, aumentam o grau de secreção de insulina (WALLACE et al., 2002).

A maioria dos pacientes com SM e diabéticos são resistentes à insulina e necessitam de concentrações elevadas de insulina para promover o transporte de glicose para dentro das células sensíveis à insulina, como as células do tecido esquelético (KRENTZ et al.,1991).

A resistência à insulina, considerada como o principal defeito metabólico na SM e no DM2, está associada a um aumento de risco para doença vascular coronariana (KRENTZ , 2002). As razões para a alta morbidade cardiovascular nos pacientes com DM2 e TGD ainda não estão totalmente compreendidas. A estreita relação entre a DAC e o DM2 levou Stern (1995) a idealizar a hipótese do elo comum, na qual o DM2 e as doenças cardiovasculares (DCV) possuem a mesma origem genética e ambiental.

Ceriello e Motz (2004), revendo a hipótese do elo comum, sugeriram que o estresse oxidativo seria o mecanismo comum pelo qual a resistência à insulina leva à lesão endotelial e à falência das células β , fazendo com que o DM2 e a DCV estejam intimamente relacionados.

Coutinho et al demonstraram que o aumento do risco cardiovascular está relacionado diretamente com o aumento da concentração de glicose plasmática (COUTINHO et al., 1999). Entretanto, em 2002, a *National Cholesterol Education Panel (NCEP)*, apresentou a importância da resistência à insulina como um fator de risco para um aumento de doenças cardiovasculares em indivíduos não diabéticos (JAMA, 2001).

Embora indivíduos com resistência à insulina não sejam freqüentemente hiperglicêmicos, o risco de desenvolver DM2 é grande e conseqüentemente, o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, que constituem a principal causa da morbidade e mortalidade em pacientes com DM2.

No *United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 33)* foi evidenciado que o aumento na concentração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade LDL (LDL-C) e a diminuição da concentração de HDL-C foram os principais fatores de risco e preditores do infarto do miocárdio, sinalizando a importância do controle lipídico no diabético. A hiperglicemia, que está fortemente associada as complicações microvasculares do diabetes (*Diabetes Control and Complications Trial research Group, 2001*), ainda não tem seu papel totalmente esclarecido quando se trata das complicações macrovasculares (UKPDS 33, 1998; UKPDS 35, 2000). Tanto a glicemia de jejum alterada (HADDEN et al., 1997), a

glicemia pós prandial (TOMINAGA et al.,1999) e a hemoglobina glicada (KHAW et al., 2004) estão relacionadas com risco cardiovascular. A dúvida que permanece é o quanto a melhora no controle glicêmico influi no risco cardiovascular dos pacientes diabéticos (UKPDS 35,2000; KHAW et al, 2004).

As principais alterações lipídicas encontradas na SM e no DM2 são hipertrigliceridemia, devido a um aumento de produção hepática de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e a uma diminuição da atividade da lipase lipoprotéica (LLP), enzima que encontra-se aderida às células endoteliais pelo sulfato de heparan (GINSBERG et al, 2000). O metabolismo de quilomícrons (QM), lipoproteínas que transportam os lípidos da dieta na circulação sanguínea, também encontra-se alterado, levando a uma hiperlipemia pós-prandial, a qual pode contribuir com diversos distúrbios lipídicos relacionados com o aumento da incidência de aterosclerose, entre eles, aspectos relacionados a lipoproteína de alta densidade (HDL).

1.3. Lipoproteína de Alta Densidade

A HDL é produzida pelo fígado e intestino. Trata-se de uma fração heterogênea de partículas, com densidade entre 1,063 e 1,21 g/mL (EISENBERG,1984), migração eletroforética alfa e composta de 45 a 55% de proteínas, 26 a 32% de fosfolípidos, 3 a 5% de colesterol, 15 a 20% de éster de colesterol e de 2 a 7% de triglicérides. A meia-vida plasmática da HDL é de cinco a seis dias.

Sintetizada principalmente no fígado, a HDL é lançada na circulação com a forma discóide, contendo colesterol, fosfolípidos e apolipoproteínas (apos), apo-E, apo-IV, apoA-V, apoJ, apoC-I, apoC-II e apoC-III, sendo a mais importante a apo A-I (SEGREST et al., 2000; ASZTALOS & SCHAEFER, 2003 ; BARTER et al., 2003 ; KARLSSON et al., 2005). Dependendo do seu conteúdo lipídico, da quantidade de proteínas e do tamanho, a HDL pode ser dividida em cinco subclasses: HDL₁, HDL₂, HDL₃ e HDL₄, sendo que as de maior concentrações no plasma são as HDL₂ e HDL₃, conforme demonstrado quando separadas por ultracentrifugação (CHAPMAN et al. ,1981; BLANCHE et al,1981). A HDL nascente é uma partícula instável e pronta para adquirir lípidos (ATMEH & ABD ELRAZEQ, 2005). A lipidação inicial da HDL nascente ocorre na membrana celular via transportador *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1), que remove fosfolípidos e colesterol de tecidos hepáticos e extra-hepáticos (ORAM, 2002), resultando na formação da HDL discóide (pré β -HDL). Depois da captação do excesso de colesterol das células de tecidos periféricos, e da superfície das lipoproteínas ricas em triglicérides, a HDL discóide é convertida em uma partícula menor, a HDL₃, com forma esférica e madura. A HDL₃ é o substrato da enzima lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT), sintetizada e secretada pelo fígado e que circula em associação com a HDL. A LCAT é ativada pelas apos A-I, A-IV, E e C-I e esterifica o colesterol recebido pela pré β -HDL. A LCAT, ativada pela apo A-I presente na lipoproteína HDL, esterifica o colesterol da HDL₃ por meio de uma transferência de um ácido graxo da posição-2 do fosfolípido (lecitina) para o grupo hidroxila da molécula de colesterol (LEWIS & RADER,2005).

A HDL₃ continua a receber colesterol e fosfolípidos de membranas celulares num processo via receptor *scavenger* classe B tipo I (SR-BI), presente na glândula adrenal, no fígado e nos monócitos. Neste mecanismo existe uma interação dos componentes lipídicos da HDL com a superfície celular, favorecendo a difusão de colesterol através do receptor SR-BI, facilitando a transferência de colesterol livre da membrana plasmática para a partícula aceptora (JI et al., 1997). Através da lipólise dos QM e da VLDL pela LLP, a HDL₃ recebe colesterol livre e fosfolípidos, processo facilitado pela proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP). A HDL₃ é convertida em HDL₂, por meio da LCAT (ECKARDSTEIN et al., 2001).

Por meio da proteína transportadora de colesterol ester (CETP), o colesterol esterificado é transferido da HDL₂ para as demais lipoproteínas que contêm apo B. As lipoproteínas ricas em triglicérides, por sua vez transferem triglicérides para a HDL₂. A extensão da transferência depende, entre outros fatores da concentração de cada componente lipídico na lipoproteína doadora (EISEMBERG et al., 1984) e da quantidade de lipoproteínas aceptores. Os triglicérides recebido pela HDL₂ torna-se substrato de uma enzima aderida ao endotélio dos vasos hepáticos a lipase hepática (LH) que converte a HDL₂ novamente em HDL₃, que retorna para o ciclo de remoção tecidual do colesterol (EISENBERG, 1984) ou continua a sofrer degradação dos seus constituintes. A LH hidrolisa tanto triglicérides quanto fosfolípidos e é ativada pelo apo E. Uma outra enzima lipolítica é a lipase endotelial, sintetizada pelo endotélio e presente na sua superfície também regula o remodelamento da HDL₂, mas com atividade de hidrólise principal de fosfolípidos (VON ECKARDSTEIN et al., 2001).

O enriquecimento da HDL com éster de colesterol pode levar a formação de partículas maiores que podem ser captadas pelo fígado. Após este processo, a HDL₂ sofre captação seletiva dos receptores SR-BI, encontrados no fígado e tecidos que produzem hormônios esteróides (WILLIAMS et. al., 2002). A HDL₂ se liga ao receptor com alta afinidade, resultando na transferência seletiva do colesterol éster do núcleo da HDL para compartimentos intracelulares, sem que ocorra a degradação das apolipoproteínas. A HDL é remodelada, originando partículas menores, que iniciam novamente a formação de novas partículas de HDL (CLAY et al., 1992).

A HDL também pode ser captada e degradada via endocitose. O enriquecimento da HDL com éster de colesterol leva a formação de partículas maiores com alto conteúdo de colesterol e apo E, HDL₁, que podem ser captadas pelo fígado por meio de receptores celulares específicos que reconhecem a apoE, o receptor B/E. Este caminho também retira o colesterol dos tecidos e leva para o fígado, que será reaproveitado (PILON et al., 2000).

A HDL desempenha a importante função de doar apos para o QM, VLDL e para lipoproteína de densidade intermediária (IDL), necessárias ao metabolismo das mesmas (BACHORICK, 1999; Jr. KWITEROVICH, 2000).

A HDL apresenta um efeito protetor contra DAC, resultante de várias ações. A capacidade anti-aterogênica da HDL está relacionada principalmente com sua função no efluxo e no transporte reverso do colesterol (VON ECKSARTEIN et al., 2001; NISSEN et al., 2003; NAVAB et al., 2004).

1.3.1. HDL e Aterosclerose

As partículas de HDL possuem uma potente atividade biológica que estão envolvidas propriedades anti-aterogênicas e favorecimento de regressão da placa de ateroma (NOFER et al., 2002 ; ASSMANN & GOTTO, 2004; NAVAB et al., 2004) que inclui a capacidade do efluxo do colesterol (NISSEN et al., 2003), atividade antioxidante, anti-inflamatória, antiapoptótica, antitrombótica e atividade vasodilatadoras.

O transporte reverso do colesterol é considerado a principal função da HDL contra a aterosclerose. O transporte reverso é um processo complexo, que envolve enzimas que hidrolisam a ligação éster do colesterol e o sistema ABCA1 possibilitando a captação do colesterol livre das células periféricas pela HDL (ATTIE et al., 2001). A HDL inibe o efeito aterogênico da LDL por meio da remoção do colesterol presente nas células da íntima arterial, via receptor ABCA1. Além disso, inibe também as modificações oxidativas da LDL e por conseqüência inibe a captação da LDL pelos macrófagos. Neste circuito, o colesterol é transportado dos tecidos periféricos até o fígado, de onde é excretado. Dessa forma, o transporte reverso evita que colesterol se acumule nas células, o que seria um grave transtorno a homeostase (TOMAS et al., 2004)

A ação anti-inflamatória da HDL está associada com a enzima paraoxonase 1 (PON-1), que é produzida no fígado (VAN LENTEN et al., 2001; NAVAB et al., 2004, RECALDE et al. ,2004). O principal mecanismo pelo qual a HDL diminui o acúmulo de peróxidos lipídicos é pela hidrólise enzimática dos hidroperóxidos dos fosfolípidos. A PON-1 em associação com a HDL inibe a

ligação destes peróxidos lipídicos na lipoproteína de densidade baixa (LDL) e na HDL.

A inativação da oxidação de lípidos está associada a uma diminuição da expressão de moléculas de adesão *vascular cell adhesion molecule -1* (VCAM1), *intracellular adhesion molecule - 1* (ICAM1) e da E-selectina, induzidas pelas citocinas nos processos inflamatórios (NAVAB et al.,2004). A HDL₃ tem sido relatada ter ação superior a HDL₂ (ASHBY et al., 1998). A direta interação da apo A-I com linfócitos T bloqueia a ativação de monócitos pelos linfócitos (BURGER & DAYER, 2002).

A HDL inibe a apoptose em células endoteliais que foi induzida pela LDL oxidada (ROBBESYN et al.,2003) e pelo *tumor necrosis factor- α* (TNF-α) (SUGANO et al.,2000). A HDL possui um potente agente antiapoptótico, que media a ação da HDL via aumento da produção de óxido nítrico (ON), através da enzima ON sintetase (KWON et al., 2001). O aumento do ON ajuda na ação inibitória da HDL na agregação das plaquetas (CHEN & MEHTA,1994).

A atividade antitrombótica da HDL ocorre pela inibição de fatores que promovem a coagulação sanguínea, como fator X, Va e VIIIa (CALABRESI et al., 2003). E a inativação de endotoxina pela HDL é mediada pela interação com apo A-1 e envolve a redução de expressão de CD14 nos monócitos (PAJKRT et al.,1996).

O metabolismo da HDL está alterado na dislipidemia, na qual níveis diminuídos da concentração da HDL associados a uma hipertrigliceridemia são

características de doenças metabólicas como DM2 e estão correlacionados ao risco de doenças cardiovasculares.

1.4. Metabolismo dos Quilomícrons

Os lípides provenientes da dieta e absorvidos no trato intestinal são incorporados a apo B-48, A-I, A-II e A-IV no enterócito, formando os QM, que são secretados na linfa mesentérica (REDGRAVE, 1983).

Após a secreção nos capilares linfáticos intestinais, os QM interagem com outras lipoproteínas presentes na linfa, principalmente a HDL, de quem recebe apo C e apo E e doa apo A-I e apo A-IV, além de perder fosfolípidos. Através do ducto torácico, os QM atingem a circulação sistêmica, onde passam por um processo de intensa catabolização. Continuam ocorrendo colisões entre os QM e outras lipoproteínas, principalmente a HDL com conseqüentes trocas de elementos de superfície (PATSCHE, 1998). Ocorre também, troca de lípidos entre os QM e as HDLs. Os QM doam triglicérides para as HDLs que por sua vez doam colesterol esterificado para os QM.

Os QM possuem a apo CII que é um cofator de ativação da LPL, que uma vez ativada, inicia o processo de hidrólise dos triglicérides dos QM (BLANCHETTE-MACKIE, 1973). As partículas resultantes do processo de lipólise apresentam um diâmetro menor (40 a 60 nm) e são denominadas remanescentes de quilomícrons (WINDLER et al., 1988).

O processo de catabolização dos QM na corrente sanguínea é muito rápido, conferindo-lhes uma meia-vida plasmática curta, de 4 a 10 minutos (COHEN, 1989). Durante o processo de lipólise, as partículas perdem grande parte de seu conteúdo de triglicérides, porém o de colesterol esterificado mantém-se praticamente inalterado. Ocorre também perda de fosfolípidos, o que torna a superfície relativamente mais rica em colesterol livre. As trocas de apo resultam em perda de apo A-I e aquisição de apo E e apo C.

O fato dos QM serem as lipoproteínas responsáveis pelo transporte do colesterol da dieta na circulação sanguínea e da primeira etapa de sua degradação ocorrer em contato com o endotélio vascular, levou Zilversmith a avaliar a possibilidade dos QM serem por si próprios, aterogênicos (ZILVERSMITH, 1979).

Vários trabalhos têm demonstrado o papel aterogênico dos QM e seus remanescentes (MARANHÃO et al., 1996; MEYER et al., 1996; WEINTRAUB et al., 1996; REDGRAVE, 2004). Os resultados desses estudos mostram que essas lipoproteínas estão relacionadas com o desenvolvimento (PATSCHE et al., 1992) e com a progressão de doença arterial coronariana (KARPE et al., 1994). A duração e a magnitude da lipemia pós-prandial em pacientes hipertrigliceridêmicos é muito maior que em indivíduos normolipidêmicos, sugerindo que a exposição prolongada do endotélio vascular aos QM e seus remanescentes pode ter um papel importante na incidência aumentada de doença arterial coronariana nesses pacientes (RASSIN et al., 1992). Tanto o processo de lipólise de QM, como a

captação hepática dos remanescentes podem estar envolvidos com a aterogênese.

1.4.1 Metabolismo de Quilomícrons e Aterosclerose

A hiperquilomicronemia causada por uma deficiência na atividade da LLP ou por deficiência da apo CII pode levar a um aumento na troca de lípidos com a HDL, resultando em uma menor concentração de éster de colesterol e maior concentração de triglicérides na HDL (WILSON et al., 2003). Isso diminui a capacidade anti-aterogênica da HDL, que necessitará da ação da LH para hidrolisar seus triglicérides e torná-la disponível para o transporte reverso do colesterol (JAYE et al., 1999)

Já o acúmulo de remanescentes de QM na circulação sistêmica pode ser causado principalmente por deficiência de receptores específicos na superfície das células hepáticas ou por deficiência funcional da apo E, presente na superfície dessas lipoproteínas. O maior tempo de permanência dos remanescentes na circulação sanguínea pode levar à deposição de colesterol na parede arterial, o que pode colaborar com o processo aterogênico (REDGRAVE,2004).

No início da década de 70, estudos já demonstravam que o colesterol e a gordura provenientes da dieta, principalmente a gordura saturada, eram fatores aterogênicos. Entretanto, atribuía-se o seu papel no processo aterosclerótico a alterações nas concentrações plasmáticas de colesterol. A possibilidade dos QM

serem aterogênicos foi avaliada por ZilverSmith (ZILVERSMITH et al., 1979) e posteriormente por diversos pesquisadores (MARANHÃO et al.; MEYER et al., 1996; WEINTRAUB et al., 1996). Os resultados desses estudos mostram que essas lipoproteínas estão relacionadas com a incidência de DAC, com o seu desenvolvimento (PATSCHE et al., 1992) e progressão (KARPE et al., 1994). A duração e a magnitude da lipemia pós-prandial em pacientes hipertrigliceridêmicos é muito maior que em indivíduos normolipidêmicos, sugerindo que a exposição prolongada do endotélio vascular aos QM e seus remanescentes pode ter um papel importante na incidência aumentada de doença arterial coronariana nesses pacientes (RASSIN et al., 1992). Tanto o processo de lipólise de QM como a captação hepática dos remanescentes, podem estar envolvidos com a aterogênese.

Esses processos incluem: (1) *Deposição de lípidos de superfície*. Nas lesões ateroscleróticas encontram-se lípidos extra-celulares não associados com lipoproteínas. Esses lípidos são originados provavelmente do processo de lipólise de lipoproteínas ricas em triglicérides, na circulação sanguínea, pela ação da LLPL e incluem ácidos graxos livres (AG) e lisolecitina. Na parede arterial, os lípidos podem promover a expressão de fatores de crescimento e moléculas de adesão, assim como causar alterações na ação vasodilatadora do óxido nítrico. (2) *Formação de remanescentes de QM*. Essas partículas são removidas rapidamente da circulação, principalmente pelo fígado. Porém na presença de deficiências metabólicas da apo E, receptor E ou LH, ocorre um acúmulo de remanescentes no plasma, os quais podem infiltrar a parede arterial (PROCTOR, MAMO, 1996). (3) *Alteração da permeabilidade endotelial*. Os produtos da lipólise dos QM podem

alterar a permeabilidade do endotélio arterial, o que pode facilitar a passagem de constituintes plasmáticos para o espaço subendotelial. (4) *A HDL não se encontra tão disponível para a remoção tecidual do colesterol.* Devido a maior transferência de triglicérides dos QM para as HDL₂ e conseqüentemente ocorre uma maior transferência de colesterol esterificado das HDL₂ para os QM (BARTER et al., 1987). Como conseqüência, as HDL₂ se tornam ricas em triglicérides, com maior dificuldade em se converterem em HDL₃, através da ação da LH que hidrolisa seus triglicérides, prejudicando portanto seu importante papel anti-aterogênico, o transporte reverso do colesterol.

1.4.2. Metodologias para Avaliação do Metabolismo de Quilomícrons

A avaliação do metabolismo de lipoproteínas normalmente é realizada através da determinação de seu conteúdo lipídico e/ou protéico. Entretanto, diversos fatores têm dificultado o estudo do metabolismo de QM e seus remanescentes no homem. A remoção plasmática de QM é um processo complexo, afetado por vários fatores, que ocorre em um espaço de tempo muito pequeno. Esse fato torna difícil o estudo desse circuito metabólico.

Há também a dificuldade da avaliação da cinética de QM devido a natureza da partícula produzida, cujo tamanho e composição variam de acordo com a quantidade de material inicial, com a presença de albumina e com a

disponibilidade de outras lipoproteínas para troca de componentes (HUSSAIN et al.,1996).

O tamanho dos QM é dependente da composição de ácidos graxos da dieta, sendo maior com a ingestão de ácidos graxos poliinsaturados (SAKR et al.,1997). Quanto à composição, os QM e remanescentes apresentam variações nas proporções de triglicérides, colesterol, apo B-48, apo E e apo C. O diâmetro e a composição das partículas predominantes no plasma dependem dos processos de lipólise e de transferência de éster de colesterol da HDL, assim como da eficiência da remoção plasmática. As partículas maiores são eficientemente removidas do plasma, de maneira que se torna difícil isolá-las e caracterizá-las. As partículas menores, pobres em triglicérides e ricas em éster de colesterol apresentam características físico-químicas semelhantes as VLDL, o que dificulta a separação das mesmas.

Os estudos de remoção dos QM da circulação sanguínea têm sido realizados através de vários métodos: (1) *Avaliação da cinética plasmática de triglicérides após a ingestão de gordura* (SCHNEEMAN et al., 1993). O teste de tolerância à gordura é um método que tem sido muito utilizado para avaliação do metabolismo de QM. O teste consiste na ingestão de uma dieta rica em gordura, seguida de coletas de amostras de sangue em tempos pré-determinados, para determinação das concentrações plasmáticas de triglicérides. Este teste baseia-se na suposição de que a magnitude da trigliceridemia que ocorre após a ingestão de gordura está inversamente relacionada à taxa de remoção plasmática de triglicérides dos QM. Entretanto, não são avaliados isoladamente fatores que influem na lipemia pós-prandial como a taxa de absorção de triglicérides, seu

influxo na corrente sanguínea, a produção endógena de triglicérides, a taxa de formação de QM e a lipólise dos triglicérides das partículas. Portanto, não é possível através desse teste avaliar especificamente a remoção dos remanescentes, do compartimento plasmático. (2) *Avaliação da cinética plasmática do retinil palmitato após a ingestão de gordura suplementada com vitamina A* (COHN et al., 1993). O retinol, assim como o colesterol, após ser absorvido pelas células da mucosa intestinal é esterificado no enterócito com ácidos graxos, principalmente o ácido palmítico, e secretado na linfa, como palmitato de retinol. O palmitato de retinol permanece no núcleo hidrofóbico dos quilomícrons durante o catabolismo da lipoproteína, até a captação hepática do remanescente, servindo portanto como seu marcador. A determinação das concentrações plasmáticas de palmitato de retinol, durante o período pós-prandial, reflete o aparecimento e o desaparecimento de QM e seus remanescentes. Entretanto, assim como no teste de tolerância à gordura, não são avaliados, em relação à gordura ingerida, processos complexos como digestão, absorção, taxa de formação de QM, influxo na circulação sanguínea e processo de lipólise. Além disso, a execução desse teste é lenta e laboriosa, o que dificulta sua aplicação rotineira. (3) *Avaliação da cinética plasmática de lípides marcados com radioisótopos ingeridos com a gordura* (DUBOIS et al., 1996). Permite a diferenciação entre QM e seus remanescentes, porém, apresenta a variável do período gasto para a absorção da gordura ingerida. (4) *Avaliação da cinética plasmática de QM autólogos coletados após a ingestão de gordura enriquecida com retinil palmitato e injetados endovenosamente* (BEER & KERN, 1984).

Na década de 80, foram descritas emulsões lipídicas artificiais com composição lipídica e densidade semelhantes ao QM natural. Essas emulsões são destituídas de proteínas, porém quando injetadas na circulação sanguínea, adquirem as diversas apoproteínas, através de colisões com outras lipoproteínas, com conseqüentes trocas de componentes de superfície (MARANHÃO et al., 1984). Estudos realizados em ratos mostraram que quando injetada endovenosamente, as emulsões apresentam comportamento metabólico similar ao QM natural (HIRATA et al., 1987). Outra demonstração da similaridade do metabolismo das emulsões artificiais e dos QM naturais foi mostrada em humanos, através da observação da cinética plasmática mais lenta das emulsões artificiais após uma refeição rica em gordura, o que sugere que ocorra uma competição das emulsões com os QM naturais (MARANHÃO et al., 1996). Essa metodologia apresenta a vantagem de ultrapassar as etapas de absorção e formação de QM no intestino. Além disso, o teste é de fácil aplicação e possibilita acompanhar o metabolismo de QM, através da utilização de isótopos radioativos.

A cinética das emulsões artificiais pode fornecer informações sobre diversos aspectos dinâmicos do metabolismo dos QM, como velocidade de remoção plasmática, função de receptores celulares, processo de lipólise, transferência de componentes lipídicos de superfície para outras lipoproteínas, ações enzimáticas diversas, destacando-se atividade da LLP, da LCAT e da CETP.

Através da avaliação da remoção plasmática das emulsões artificiais, podem ser avaliados os efeitos de regimes dietéticos e diversas drogas no circuito metabólico dos QM. O modelo de emulsões artificiais, como estratégia para

avaliação do metabolismo das lipoproteínas pós-prandiais, tem sido utilizado em diversas condições patológicas como doença arterial coronariana (MARANHÃO et al., 1996), lúpus eritematoso sistêmico (BORBA et al., 2000), aneurisma de aorta (HOSNI et al., 2007), transplante cardíaco (VINAGRE et al., 2000), hipertensão arterial maligna (BERNARDES-SILVA et al., 1995).

1.5. Dislipidemia na Síndrome Metabólica e no Diabetes mellitus tipo 2

1.5.1. Estado pré-prandial

No DM2, o perfil lipídico geralmente encontra-se alterado, com concentrações elevadas de triglicérides, aumento do fluxo de ácidos graxos, aumento dos valores apo B (GINSBERG, 2000), diminuição das concentrações de HDL-C (BECKMAN, 2002) e pequeno aumento da concentração de LDL-C, predominantemente, aumento da LDL pequena e densa, partícula sabidamente aterogênica (HAFFNER, 1998).

A alteração inicial na resistência à insulina ocorre no adipócito, que é incapaz de armazenar os ácidos graxos circulantes. Como os ácidos graxos não são aprisionados no tecido adiposo, há um aumento do fluxo de ácidos graxos para o fígado, com incremento da produção VLDL (GIBBONS et al., 2000 ; LEWIS et al., 2002). Além de poder diminuir as concentrações de ácidos graxos livres circulantes, a insulina também tem uma ação inibitória diretamente na produção

de VLDL₁, uma subclasse de VLDL maior e mais rica em triglicérides. Portanto, o aumento da síntese e secreção da VLDL na resistência à insulina pode também ser explicado pela deficiência na supressão da síntese e secreção de VLDL₁, reguladas pela insulina, na resistência à insulina o que leva a uma superprodução dessa lipoproteína. O tamanho de partículas ricas em triglicérides na circulação sanguínea é importante, devido ao fato de grandes partículas não penetrarem no espaço subendotelial (NORDESTGAARD et al., 1994). Os remanescentes de QM e de VLDL entram no espaço subendotelial dos vasos sanguíneos onde o processo aterogênico é iniciado. Além disso, o acúmulo de remanescentes das lipoproteínas pode também contribuir com a aterogênese, por meio da ativação da atividade do fator VII (efeito pro-coagulante) e aumento dos níveis de plasminogênio (efeito antifibrinolítico) (COHN JS, 1998).

Este aumento da produção de VLDL₁ origina lipoproteínas grandes e mais ricas em triglicérides, que são lançadas na circulação sanguínea e servem de substrato para a ação enzimática da LLP que hidrolisa os triglicérides em ácidos graxos e da LH que hidrolisa os fosfolípidos (TASKINEN, 1987), formando as LDL pequenas e densas, mais aterogênicas. As constantes trocas dos triglicérides e éster de colesterol entre as partículas de VLDL e HDL, determinam as baixas concentrações plasmáticas de HDL-C. A HDL, enriquecida de triglicérides provenientes da VLDL, irá sofrer a ação da LH, para estar disponível novamente para o transporte reverso do colesterol.

1.5.2. Estado pós-prandial

Na resistência à insulina, o efeito antilipolítico da insulina no tecido adiposo encontra-se diminuído (REBUFFE-SCRIVE, 1987), o que pode explicar o aumento de ácidos graxos livres observados no estado pós-prandial (COUILLARD et al., 1998).

Vários estudos têm demonstrado que a lipemia pós-prandial encontra-se aumentada no DM2, com um pico de concentração plasmática de triglicérides entre 4 a 6 horas, após uma sobrecarga de gordura (GINSBERG et al., 2001 ; SYVANNE et al., 1994). Dessa maneira, pacientes diabéticos estão expostos a maiores concentrações de triglicérides durante a maior parte do dia. O metabolismo de quilomícrons e seus remanescentes encontra-se prejudicado na resistência à insulina e no DM2. O processo de associação da apo B 48 com os lípidos da dieta para formar os quilomícrons, no intestino, está alterado, ocorrendo um aumento da secreção de apo B 48 (HAIDARI et al., 2002). Além disso, pode ocorrer um aumento da proteína microssomal de transferência de triglicérides (MTP), responsável pela lipidação da apo B, antes da secreção da lipoproteína (TOMKIN GH et al., 2001; HAIDARI et al., 2002).

O aumento da lipemia pós-prandial pode contribuir com o tempo de residência da VLDL₁ na circulação, o que pode iniciar uma seqüência de

eventos que levam a formação de remanescentes aterogênicos e LDL pequena e densa.

No estado pós-prandial, as lipoproteínas ricas em triglicérides são constituídas por uma maior quantidade de partículas de VLDL do que de QM, sendo que a maior parte corresponde a VLDL₁ (SCHNEEMA et al., 1993). Isso pode ser explicado, em parte, pelo fato dos triglicérides das partículas maiores serem hidrolisados mais rapidamente do que os das partículas menores. Portanto, o fluxo de QM após a alimentação inibe a lipólise das partículas de VLDL, devido à competição pela LLP (TASKINEN, 2001; GINSBERG et al., 2001; TOMKIN et al., 2001). Conseqüentemente, o catabolismo da VLDL está diminuído, levando a um maior tempo de residência dessa lipoproteína na circulação. Esse processo encontra-se exacerbado na resistência à insulina e no DM2, onde ocorre um aumento na produção de VLDL₁. Outro fator que leva ao aumento da VLDL plasmática é a diminuição da atividade da LLP, a qual é regulada pela insulina (GINSBERG, 2002; TASKINEN, 1987; GOLDBERG et al., 2000; PANAROTTO et al., 2002). Além disso, outro mecanismo é a deficiência na remoção plasmática de remanescentes, pelo fígado, por meio de receptores B,E e proteína relacionada ao receptor de LDL (LRP) (GOLDBERG et al., 2000; TOMKIN et al., 2001).

Várias evidências sugerem que o aumento das lipoproteínas ricas em triglicérides apresenta uma correlação negativa com a concentração plasmática de HDL-C e tamanho da LDL (VAKKILAINEN et al., 2002, REDGRAVE, 2004, GINSBERG et al., 2001).

Em indivíduos com resistência à insulina e DM2, a regulação dos níveis plasmáticos de LDL, é complexa. Foi sugerido que os triglicérides da VLDL₁ são o principal fator determinante do tamanho da LDL, no DM2 (PACKARD et al., 2000). Além da maior secreção de VLDL₁, a diminuição da atividade da LLP está relacionada à formação da LDL pequena e densa. O maior tempo de residência da VLDL₁ na circulação favorece a troca de lípidos entre a essa lipoproteína e a LDL, mediada pela CETP. Por apresentarem um aumento da CETP, os indivíduos com DM2 apresentam uma LDL depletada de éster de colesterol e enriquecida de triglicérides, os quais serão quebrados pela LH, que encontra-se aumentada nesses indivíduos. Conseqüentemente, as partículas de LDL tornam-se menores.

As concentrações plasmáticas de HDL-C encontram-se diminuídas no DM2 devido a glicação da lipoproteína que pode acelerar seu *turn over*, ou por elevação dos níveis de triglicérides. Esta hipertrigliceridemia dirige o transporte do centro dos lípidos entre lipoproteínas ricas em TG e partículas de HDL e também para LDL (TASKINEN , 2001; GOLDBERG , 2001; LAMARCHE et al., 1999). No DM2, a atividade da CETP está aumentada, resultando no aumento de transferência de éster de colesterol da HDL para lipoproteínas rica em TG, como os QM e VLDL (LE GOFF et al., 2004) que doem os triglicérides para as HDLs. Estudos mostram que em contraposto, a deficiência da CETP reduz o transporte de TG e éster de colesterol entre HDL e partículas ricas em TG, elevando os níveis de HDL,

indicando que o aumento da atividade da CETP pode ser proaterogênico (BARTER et al., 2003).

Um estudo feito pela *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) encontrou que, embora a colesterol de LDL seja um importante fator em estágios prévios para aterosclerose, o metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides e seus efeitos na LDL e HDL pode ser mais relevante na fase tardia do processo de aterotrombose (SHARRETT et al., 1994).

2. OBJETIVOS

O objetivo específico do presente estudo foi verificar em pacientes portadores de Diabetes mellitus tipo 2 e Síndrome Metabólica, por meio de nanoemulsões de lipídes artificiais:

- Cinética plasmática de quilomícrons artificiais
- Transferência de lípidos de uma nanoemulsão para a HDL

Objetivos gerais, avaliar as determinações bioquímicas, dosagens de ácidos graxos e mensuração do diâmetro da partícula de HDL.

3. CASUÍSTICA

Todos os participantes do estudo foram devidamente esclarecidos sobre todos os procedimentos realizados. Assinaram o Termo de Consentimento de acordo com as normas que regem estudos experimentais com seres humanos, disponibilizadas pelas comissões de ensino, pesquisa e ética médica da Instituição para realização do mesmo. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa- CAPPesp da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os participantes do estudo foram divididos em três grupos:

Grupo Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2):

Critérios de inclusão:

- idade entre 40 e 80 anos
- hemoglobina glicada > 7,0 mg/dL, segundo critérios da *American Diabetes Association* (2007), para presença de descontrole da doença
- diagnóstico de DM2 há menos de 5 anos.

Critérios de exclusão:

- enzimas hepáticas AST e ALT > 3 mg/dL
- insuficiência renal aguda ou crônica, com níveis de creatinina superiores à 2 mg/dL
- tabagismo
- história prévia ou atual de hipo ou hipertiroidismo, doenças auto-imunes e etilismo

- insuficiência cardíaca
- triglicérides > 400mg/dL
- uso de hipolipemiantes orais nos últimos 3 meses.

Desta forma foram convocados 15 indivíduos do sexo masculino portadores de DM2. Todos faziam uso de Metformina. As características clínicas dos participantes desse grupo encontram-se na TABELA 1 e as características laboratoriais na TABELA 2.

Grupo Síndrome Metabólica (SM):

Critérios de inclusão:

- idade entre 40 a 80 anos
- CA \geq 94 cm para os homens e \geq 80 cm para as mulheres;
- Glicemia de jejum entre 100 e 126 mg/dL

Critérios de exclusão:

- enzimas hepáticas AST e ALT > 3 mg/dL
- insuficiência renal aguda ou crônica, com níveis de creatinina superiores à 2mg/dL
- tabagismo
- triglicérides < 400 mg/dL
- uso de drogas hipolipemiantes nos últimos 3 meses

Desta maneira foram convocados 15 indivíduos com Síndrome Metabólica do sexo masculino de acordo com as normas da *International Diabetes Federation* (2006). As características clínicas dos participantes do grupo SM encontram-se na TABELA 1 e as características laboratoriais na TABELA 2.

Grupo Controle:

Critérios de inclusão:

- idade entre 40 a 80 anos
- sem patologia prévia
- normolipidêmicos, de acordo com IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias
- glicemia de jejum < 100mg/dL

Critérios de exclusão:

- tabagismo

Desta forma foram convocados 14 indivíduos do sexo masculino pelo Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Incor- HCFMUSP. As características clínicas dos participantes desse grupo encontram-se na TABELA 1 e as características laboratoriais na TABELA 2.

O número de participantes foi baseado em vários estudos de lipoproteínas artificiais já desenvolvidos em nosso laboratório (MARANHÃO et al.,1996; SPÓSITO et al., 2001; OLIVEIRA et al.,2002).

Avaliação clínica

Os indivíduos que participaram do estudo foram avaliados por meio de anamnese e exame físico.

Os três grupos foram avaliados em relação à idade, peso, altura, medida da circunferência abdominal (CA) (na altura da cicatriz umbilical) e índice de massa corpórea (IMC) definido conforme equação abaixo proposta no terceiro estudo de sobrevida do exame nacional americano de saúde e nutrição (NHAMES III) (KUCZMARSKI et al., 1994):

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{[\text{Altura (m)}]^2}$$

A pressão arterial foi aferida em após repouso de cinco minutos em membro superior esquerdo com o paciente sentado. O peso e a altura medidos por balança modelo PL-150 Filizola S/A.

Dados individuais de cada grupo encontram-se nos ANEXOS.

TABELA 1. Características clínicas dos grupos Controle, Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).

Parâmetros	Controle (n=14)	DM2 (n=15)	SM (n = 15)	p
Idade (anos)	53±10	57±9	50±6	0,089
IMC (Kg/m²)	23±1,38	26 ±0,62*	28±1,10*‡	< 0,001
CA (cm)	77±5	95±7*	104±6*‡	< 0,001

IMC= índice de massa corpórea (Kg/m²); CA= circunferência abdominal. Resultados expressos como média ±desvio padrão. Teste de comparação múltipla Tukey após One-Way ANOVA .

* quando comparado ao grupo controle.

‡ quando comparado ao grupo DM2.

TABELA 2. Dados laboratoriais dos grupos Controle, Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).

Parâmetros (mg/dL)	Controle (n=14)	DM2 (n=15)	SM (n = 15)	p
AST	10±1	10±2	10±1	0,75
ALT	9±1	13±3	11±1	0,95
Uréia	40±2	42±4	42±3	0,16
Creatinina	1,0±0	1,0±0,17	1±0,1	0,88
HbA1c	NR	9,8±2	NR	—

AST=aspartato aminotransferase; ALT.=alanina aminotrasnferase;HbA1c= hemoglobina glicada; NR= não realizado. Resultados expressos como média ± desvio padrão One-Way ANOVA.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Reagentes

Os lipídeos, triglicérides, colesterol, oleato de colesterol, trioleína e fosfolípidos foram obtidos da Sigma. Os lipídeos marcados radioisotopicamente, glycerol tri [9,10(n)³H] oleate e cholesteryl [1-¹⁴C] oleate foram obtidos da Amersham International (UK). O clorofórmio e o metanol utilizados no método de extração de lipídeos foram obtidos da Merk (Darmstadt, Germany). A solução cintiladora Ultima GoldTM XR foi obtida da Packard Bioscience B. V. (Groningen, Holanda). A heparina sódica (Roche-Brasil) foi utilizada como anticoagulante nas amostras de sangue colhidas dos participantes do estudo.

4.2. Determinações Bioquímicas

As avaliações do perfil lipídico foram realizadas no Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração do HC-FMUSP. Os participantes estavam em jejum de 12 horas.

A determinação dos níveis plasmáticos de triglicérides, de glicose e do colesterol total foi realizada por método colorimétrico enzimático (Labtest Diagnóstica S.A., Minas Gerais, Brasil).

O colesterol de HDL foi determinado pelo mesmo utilizado para o colesterol total, após precipitação química das lipoproteínas que contém apolipoproteína B,

utilizando-se reagente precipitante constituído por cloreto de magnésio e ácido fosfotúngstico.

O valor do colesterol de LDL foi obtido pela diferença entre o colesterol total e a somatória do colesterol de HDL e colesterol de VLDL (fórmula de FRIEDEWALD et al., 1972). O colesterol de VLDL foi calculado pela divisão dos níveis plasmáticos de triglicérides por 5, para valores até 400mg/dL:

$$\text{Colesterol de LDL} = [\text{colesterol total} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL-C})]$$

$$\text{Colesterol de VLDL} = \text{triglicérides}/5$$

A determinação de HbA_{1c} foi realizada por método imunoturbidimétrico. A dosagem de uréia por método enzimático (urease) ultravioleta, a creatinina por método cinético de dois pontos, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) por ensaio cinético ultravioleta (Labtest diagnóstica S.A., Brasil).

Para a determinação dos ácidos graxos livres plasmáticos foi utilizado o método colorimétrico enzimático NEFAC ACS-ACOD Method (Wako Chemicals GmbH, Neuss, Germany).

4.3. Determinação do diâmetro da partícula de HDL

O diâmetro das partículas de HDL foi determinado por espalhamento de luz em ângulo de 90°, utilizando o equipamento *Laser Light Scattering* (ZetaPALMS, Brookhaven Instr. Corp.), técnica descrita por Lima e Maranhão (2004).

As amostras dos indivíduos foram colhidas em jejum de 12 horas, em tubos de EDTA (1,5G/d/L) e o plasma obtido após centrifugação por 10 minutos, a 3.000 rpm, em centrífuga Sorval RT7. Em seguida, por precipitação química das partículas lipoprotéicas e seus remanescentes que contém apo B utilizando uma solução de polietilenoglicol (PEG) 8000 (400 g/L), na proporção 1:1 (v/v), obteve-se a fração de HDL. O sobrenadante contendo HDL foi diluído em uma solução de cloreto de sódio (NaCl) 0,10 mmol/L e filtrado por meio de passagem em filtro com porosidade 0,22µm. O diâmetro (nm) das partículas da HDL em solução foram determinados por coleta das leituras sendo os resultados expressos pela média obtida de 5 leituras (1 leitura por corrida).

4.4. Preparação da nanoemulsão LDE

A nanoemulsão, denominada LDE foi preparada segundo a técnica descrita por Maranhão et al. (1993). Em um frasco, foram pipetados 40 mg de fosfatidilcolina, 20 mg de oleato de colesterol, 1 mg de trioleína e 0,5 mg de triglicérides (Sigma Chemical Co – St. Louis, EUA), a partir de estoques preparados em clorofórmio/metanol (2:1) (Merck – Darmstadt, Alemanha). Foram adicionados 70 kBq de ¹⁴C-oleato de colesterol, 121 kBq de ³H-triglicérides (Amersham International – Reino Unido). A seguir, a mistura foi seca sob fluxo de nitrogênio, em banho-maria 37°C e mantidas em dessecador a vácuo, por 16 horas, a 4°C, para remoção dos solventes residuais. A mistura de lípidos ressuspensa com tampão-tris HCl, foi então emulsificada por irradiação ultrassônica de 125 watts de potência, durante 3 horas, sob uma atmosfera de

nitrogênio, com temperatura variando de 51 e 55 °C. Em seguida, a emulsão foi purificada em duas etapas de ultracentrifugação e esterilizada por passagem em filtro Millipore 0,22 µm de diâmetro. Todo o material utilizado foi despirogenizado em estufa 180 °C, durante 90 minutos e após esterilizado em autoclave, 120 °C por 20 minutos. O procedimento de preparo das nanoemulsões foi realizado em capela de fluxo laminar.

4.5. Transferência de Éster de Colesterol (EC), Fosfolípides (FL), Triglicérides (TG) e Colesterol Livre (CL) para a HDL

Amstras dos pacientes foram colhidas após jejum de 12 horas, em EDTA (1,5 g/L) e o plasma foi obtido após 10 minutos de centrifugação a 3.000 rpm, em centrífuga Sorval RT7.

A transferência de EC, PL, TG e CL foram determinadas pelo método de substrato exógeno (STOKKE & NORURN, 1971; CHANNON *et al.*, 1990). Duas nanoemulsões lipídicas, 50µl, uma marcada radioativamente com oleato de colesterol (EC-³H) e fosfolípides (PL-¹⁴C) e a outra por tiglicérides (TG-¹⁴C) e colesterol livre (CL-³H) foram incubadas com 200 µl de plasma cada por 1 hora, a 37°C em agitador orbital Gyromax 706R, sob agitação de 40 rpm. Decorrido o tempo, foram adicionados à solução 250µL de reagente de precipitação de lipoproteínas contendo apo B (sulfato de dextran 0,2% / MgCl₂ 3M, v/v). A solução foi agitada em vortex por 30 segundos e em seguida centrifugada por 10 minutos a 3.000 rpm. Alíquotas de 250 µL do sobrenadante, contendo a HDL foram pipetadas em frascos de cintilação e adicionados 5,0 mL de solução cintiladora

Ultima Gold (PerkinElmer, Boston, USA). A radioatividade presente nas amostras foi quantificada em contador Beta (Liquid Scintillation Analyzer, Packed 1600 TR, Palo Alto, CA) com a utilização do Software Plus Vers 5.01 da Diamond Computers, para obtenção das contagens de ^{14}C e ^3H das amostras. O branco neste experimento consiste em uma mistura de 200 μL de solução tampão TRIS-HCL e 50 μL de LDE, incubada e precipitada nas mesmas condições acima. O valor de radioatividade total presente na amostra foi determinado pela incubação de 200 μL de plasma com 50 μL de LDE, seguida de incubação, porém sem adição de reagente precipitação. As transferências de EC, PL, TG e CL foram expressas como percentagem de EC- ^3H , PL- ^{14}C , TG- ^{14}C e CL- ^3H em relação à radioatividade total incubada.

4.6. Preparação de uma nanoemulsão de Quilomícron Artificial

As nanoemulsões de quilomícrons artificiais foram preparadas conforme descrito por MARANHÃO et al., 1984. Os lipídeos frios foram dissolvidos em clorofórmio: metanol, 2:1 e pipetados em frascos adequados (2% colesterol, 6% oleato de colesterol, 23% lecitina e 69% trioleína), juntamente com os lipídeos radioativos cholesteryl[1- ^{14}C]oleate e glycerol tri[9,10(n)- ^3H]oleate. As misturas passaram por um processo de secagem sob fluxo de nitrogênio e mantidas durante 12 horas em dessecador a vácuo para completa evaporação dos solventes orgânicos residuais.

As nanoemulsões foram preparadas por meio de irradiação ultrassônica das misturas lipídicas em meio aquoso salino, utilizando-se um disruptor de

células, Branson Cell Disruptor (Branson Ultrasonics Corp, mod B 450). As emulsões obtidas foram submetidas a duas etapas de ultracentrifugação em gradiente descontínuo de densidade, utilizando-se rotor TH 641 e ultracentrífuga Sorvall (modelo OTD Comb, Wilmington, EUA), para purificação, ou seja obtenção de partículas homogêneas, com a densidade e o tamanho desejados. As nanoemulsões foram imediatamente esterilizadas por passagem em filtros Millipore com porosidade de 0,22 μm de diâmetro e armazenadas em frascos estéreis, igualmente a anterior.

4.7. Estudos Cinéticos

O estudo do metabolismo de quilomícrons foi realizado no Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração do HC-FMUSP, os participantes compareceram em jejum de 12 horas. Primeiramente, foram colhidas amostras de sangue no estado basal do paciente e então, injetado cerca de 100 μL de nanoemulsão, contendo 148 kBq (4 μCi) de ^3H -trioleína e 74 kBq (2 μCi) de ^{14}C -oleato de colesterol. Por uma outra punção venosa, foram colhidas amostras de sangue (6,0 mL) em tubos de ensaio contendo 250 UI de heparina sódica (Roche-Brasil), em intervalos de tempo pré-estabelecidos (2, 4, 6, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos), mantendo-se a cateterização venosa com soro fisiológico 0,9%. As amostras de sangue foram centrifugadas a 2.500 r.p.m., durante 10 minutos, em centrífuga Sorvall (modelo RT7, Wilmington, EUA), para obtenção de plasma. Alíquotas de 1,0 mL de plasma foram pipetadas em frascos de cintilação. E acrescentados a esses frascos, 5,0 mL

de solução Ultima Gold™ XR (Packard – Groningen, Holanda) para a determinação da radioatividade presente nas amostras, utilizou-se um contador Beta (Packard, modelo 1660 TR, EUA). As contagens obtidas foram utilizadas para o cálculo das curvas de decaimento plasmático e dos parâmetros cinéticos dos componentes lipídicos radioativos da nanoemulsão, por meio de um programa computacional de análise compartimental, AnaComp® versão 4.1 (MESQUITA, 1994).

4.8. Avaliação do risco radiológico

A dose radiológica injetada foi avaliada de acordo com as normas da *International Commission on Radiological Protection (ICRP)* (SOWBY,1984). O parâmetro *Annual Limit for Intake (ALI)* de radionuclídeo é definido como a quantidade de radioisótopo que induz a uma dose equivalente de 50 mSv . Para componentes orgânicos marcados com ^{14}C ou ^3H , os valores de ALI são 9×10^7 e 3×10^9 Bq, respectivamente. No presente estudo, a dose injetada de ^{14}C foi de $22,2 \times 10^4$ Bq, o que equivale a: $(22,2 \times 10^4 \text{ Bq} / 9 \times 10^7 \text{ Bq}) \times 50 \text{ mSv} = 0,1233\text{mSv}$. Para o ^3H , a dose injetada foi de $44,4 \times 10^4$ Bq, portanto a dose equivalente: $(44,4 \times 10^4 \text{ Bq} / 3 \times 10^9 \text{ Bq}) \times 50 \text{ mSv} = 0,0075 \text{ mSv}$.

A dose equivalente incorporada no corpo inteiro em consequência da exposição aos lípidos radioativos foi estimada em 0,04 mSv, conforme avaliado pelo método MIRD- *Medical Internal Radiological Dosimetry* (SMITH,1977). Os dados descritos para ratos pesando 0,4 Kg foram ajustados para seres

humanos, estimando-se um peso médio de 70Kg, utilizando-se um fator de correção com a equação seguinte:

$$K_{\text{Homem}} = K_{\text{rato}} \times (70\text{Kg} / 0,4\text{Kg})^{1-x}$$

O valor exponencial X representa uma escala de variações interespecies da farmacocinética, levando em consideração o tempo biológico de cada espécie, que varia de 0,65 a 0,95. Considerando o valor de X= 0,86, estima para seres humanos um nível plasmático total de 204 mg/dl e uma excreção diária de colesterol de 1250 mg/dia (BOXENBAUM,1983).

Esse valor está dentro da média descrita em avaliações laboratoriais desses parâmetros em seres humanos (MARANHÃO,1983).

O método acima descrito permite estimar que os participantes deste estudo receberão por dose injetada de $\text{CE-}^{14}\text{C}$, 0,26 mGy no intestino grosso inferior, 0,5 mGy no intestino grosso superior, 0,18 mGy na pele, 0,13 mGy na superfície dos ossos e 0,13 mGy no fígado. A dose recebida pelos pulmões, coração, ovários ou testículo é desprezível. Em conformidade com as normas de proteção radiológica (Comissão Nacional de Energia Nuclear,1988), este valor é muito inferior ao máximo permitido. A dose de radiação induzida pela injeção dos radioisótopos é menor que a obtida com a maioria dos procedimentos radiológicos, sendo cerca de 10 vezes menor que a dose induzida por uma radiografia de crânio (ALTMAN,1974).

4.9. Análise de dados cinéticos dos Quilomícrons

As contagens de radioatividade obtidas nas amostras de plasma dos pacientes nos tempos avaliados durante 60 minutos, foram utilizadas para a determinação das curvas de decaimento plasmático e cálculo dos parâmetros cinéticos dos componentes lipídicos radioativos da nanoemulsão, por meio de análise compartimental, com a utilização de um programa computacional desenvolvido para análise de cinética de nanoemulsões por Mesquita, C.H., do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Universidade de São Paulo, São Paulo, programa AnaComp versão 4.1 (MESQUITA, 1994).

No modelo utilizado (figura 1), a cinética da nanoemulsão foi avaliada por avaliações isoladas das remoções plasmáticas de seus componentes lipídicos radioativos, pelo fato dos mesmos apresentarem cinéticas diferentes. Assim como no metabolismo dos quilomícrons naturais, os triglicérides da nanoemulsão são hidrolisados durante o metabolismo, enquanto que o oleato de colesterol permanece no interior da partícula até a captação da mesma pelo fígado.

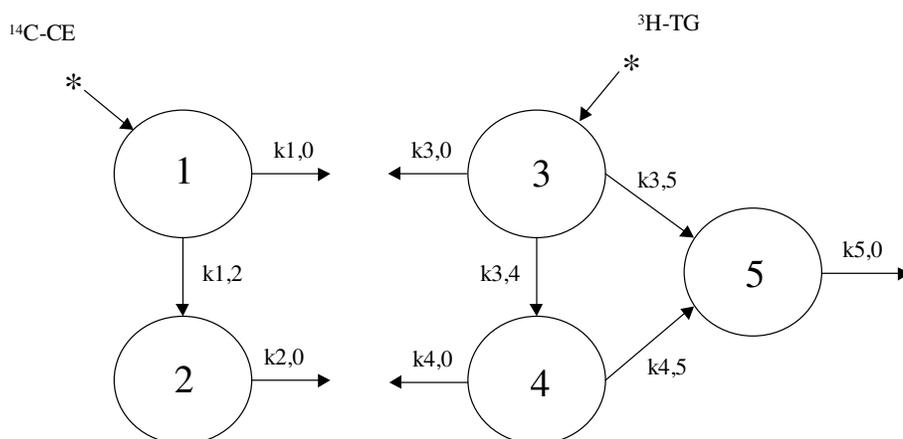


Figura 1 - Modelo compartimental adotado para análise para de cinética plasmática dos quilomícrons artificiais (MESQUITA, 1994)

A curva de remoção plasmática do ^{14}C -colesterol esterificado ($^{14}\text{C-CE}$) reflete a cinética do colesterol esterificado e apresenta um perfil biexponencial com um rápido decaimento inicial seguido de outro mais lento. Esse perfil levou à adoção de um modelo com dois compartimentos que representam o colesterol esterificado dos quilomícrons artificiais no espaço intravascular, tal como foi injetado (compartimento 1) ou na partícula remanescente, resultante do processo de lipólise (compartimento 2).

A curva de remoção plasmática dos ^3H -triglicérides ($^3\text{H-TG}$) representa a cinética das moléculas de triglicérides. Embora essa curva apresente as mesmas características da curva de remoção do $^{14}\text{C-CE}$, o seu decaimento é mais rápido devido à ação da LLP. A cinética do $^3\text{H-TG}$ é representada por três compartimentos: os triglicérides na partícula, tal como foi injetada na circulação

sanguínea (compartimento 3), as partículas remanescentes (compartimento 4) e os ácidos graxos livres, derivados da hidrólise dos triglicérides (compartimento 5).

A partir desse modelo e com base no método dos mínimos quadrados não linear, foram calculadas as taxas fracionais de transferência (k) dos lípidos marcados entre os compartimentos ou para o espaço extravascular.

Os compartimentos e as taxas fracionais de transferência (k) do modelo adotado neste estudo são definidos como:

4.9.1. Análise da cinética do éster de colesterol marcado com ^{14}C (EC- ^{14}C):

- o compartimento nº 1 representa a emulsão marcada com EC- ^{14}C , introduzida no espaço intravascular;

- o $k_{1,0}$ representa a fração da emulsão que é retirada do compartimento plasmático por meio de via não específica;

- o $k_{1,2}$ representa a fração da emulsão que sofre a ação da LLP, perdendo triglicérides e se transformando em uma partícula menor, o remanescente de quilomícron, o qual é representado pelo compartimento nº 2;

- o compartimento nº 2 representa o remanescente de quilomícron, resultante da ação lipolítica;

- o $k_{2,0}$ representa a fração de remanescente de quilomícron que é removida do compartimento plasmático, por meio de captação principalmente hepática.

4.9.2. Análise da cinética dos triglicérides marcados com ^3H (TG- ^3H):

- o compartimento nº 3 representa a emulsão marcada com ^3H -TG, injetada na circulação sanguínea;

- o $k_{3,0}$ representa a fração da emulsão que é removida do compartimento plasmático por meio de via não específica;

- o $k_{3,4}$ representa a fração da emulsão que sofre a ação da LLP, perde triglicérides se transforma no remanescente de quilomícron;

- o compartimento nº 4 representa o remanescente de quilomícron;

- o $k_{3,5}$ representa a fração de ácidos graxos livres formada a partir da hidrólise dos triglicérides, pela ação da LLP sobre os quilomícrons;

- o $k_{4,5}$ representa a fração de ácidos graxos livres formada a partir da hidrólise dos triglicérides, pela ação da LLP sobre os quilomícrons;

- o $k_{4,0}$ representa a fração de remanescente captada principalmente pelo fígado.

- o $k_{5,0}$ representa o desaparecimento dos ácidos graxos livres do compartimento extravascular.

Para representar a remoção das partículas foram utilizados os parâmetros denominados taxas fracionais de remoção (TFR), em min^{-1} , dos lípides marcados, calculados pela média ponderada das respectivas taxas fracionais de transferência (k)

As contagens de radioatividade obtidas nas amostras de plasma dos pacientes, nos tempos avaliados durante 60 minutos, foram utilizadas para a

determinação das curvas de decaimento plasmático e cálculo dos parâmetros cinéticos dos componentes lipídicos radioativos da emulsão, por meio de análise compartimental, com a utilização de um programa computacional desenvolvido para análise de cinética de emulsões, AnaComp® versão 4.1 (MESQUITA, 1994).

4.10. Análise Estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e o cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas calcularam-se freqüências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade entre os três grupos utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA), seguida do pós-teste de comparação múltipla de Tukey.

O coeficiente de correlação (r) entre as TFR, perfil lipídico e taxa de transferência de lípidos para a HDL foi calculado utilizando o teste de correlação de Pearson.

Todos os testes foram feitos utilizando-se o software GraphPad Prism version 3.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego Califórnia USA. Nas análises efetuadas, os resultados foram considerados significativamente diferentes quando $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Determinações bioquímicas

Como verificado na TABELA 3, as concentrações plasmáticas de colesterol total foram maiores no grupo SM comparando-se aos grupos controle ($p < 0,001$) e DM2 ($p < 0,05$). A concentração plasmática de LDL-C foi maior na SM em comparação ao controle ($p < 0,01$). Em relação aos triglicérides foram encontradas concentrações plasmáticas maiores no grupo SM comparadas aos grupos DM2 ($p < 0,01$) e controle ($p < 0,001$). A concentração plasmática de VLDL-C foi maior em indivíduos com SM em comparação a DM2 ($p < 0,01$) e controle ($p < 0,001$). Já as concentrações de HDL-C foram menores nos grupos DM2 ($p < 0,05$) e SM ($p < 0,01$) em comparação ao grupo controle. A concentração de glicose plasmática foi maior no grupo DM2 em comparação aos grupos SM ($p < 0,001$) e controle ($p < 0,001$). Em relação aos ácidos graxos livres, os grupos DM2 e SM apresentaram níveis plasmáticos mais elevados comparando-se com o grupo controle ($p < 0,001$).

TABELA 3. Concentrações plasmáticas de lipoproteínas, glicose, ácidos graxos livres dos grupos Controle, Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).

Concentrações Plasmáticas (mg/dL)	Controle (n=14)	DM2 (n=15)	SM (n=15)
Colesterol	193±25	208±37	246±37 ***‡
LDL-C	108±21	129±38	157±44 **
VLDL-C	21± 9	32± 9	44±12 ***‡
HDL-C	51±9	42±9 *	39±9 **
Triglicérides	108±49	161±45	222±60 ***‡
Glicose	91±6	157±40 ***	107±5,2 ‡
Ácidos Graxos Livres	0,38±0,16	0,85±0,35 **	0,86±25 **

*p < 0,05 quando comparado ao grupo controle; **p < 0,01 quando comparado ao grupo controle; ***p < 0,001 quando comparado ao grupo controle; ‡ p< 0,05 quando comparado ao grupo DM2. Teste de comparação múltipla Tukey após One-Way ANOVA. HDL-C= colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C= colesterol da lipoproteína de baixa densidade;VLDL-C= colesterol de muito baixa densidade.Resultados expressos como Média ± Desvio Padrão.

5.2. Medida do diâmetro da HDL e taxa de transferência de colesterol livre, éster de colesterol, triglicérides e fosfolípidos da nanoemulsão para a HDL

Não foram observadas diferenças em relação ao diâmetro da HDL nos grupos controle, DM2 e SM (TABELA 4).

Comparando-se com o grupo controle, as transferências de fosfolípidos (PL) e colesterol livre (CL) para a HDL foram maiores nos grupos DM2 ($p < 0,001$) e SM ($p < 0,001$). As transferências de triglicérides (TG) e éster de colesterol (EC) para a HDL foram similares nos três grupos (TABELA 5). Encontramos uma correlação positiva entre taxa de transferência de PL e concentrações plasmáticas de triglicérides, em pacientes com SM.

TABELA 4. Diâmetro da HDL dos grupos Controle, Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).

Parâmetro	Controle (n=14)	DM2 (n=15)	SM (n=15)
Diâmetro da HDL (nm)	9,51 ± 0,4	9,45 ± 0,7	9,47 ± 0,8

Teste de comparação múltipla Tukey após One-Way ANOVA .Resultados expressos como Média ± Desvio Padrão.

TABELA 5. Transferência de fosfolípidos, triglicérides, éster de colesterol e colesterol livre da nanoemulsão para a HDL nos grupos Controle, Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).

TAXA DE TRANSFERÊNCIA	Controle (n =14)	DM2 (n =15)	SM (n =15)
¹⁴ C-fosfolípidos (%)	20,69 ±1,42	26,16± 1,30*	25,72 ± 1,39*
³ H- triglicérides (%)	6,69 ± 0,53	7,08 ± 1,59	6,96 ± 0,49
³ H-colesterol éster(%)	5,03 ± 0,38	5,06 ± 0,59	5,06 ± 0,59
¹⁴ C- colesterol livre (%)	10,37 ± 0,64	11,95 ± 0,53*	12,34 ± 0,64*

*p<0,001comparando-se ao grupo controle. Teste de comparação múltipla Tukey após One-Way ANOVA .Resultados expressos como Média ± Desvio Padrão.

5.3. Decaimento plasmático do triglicérides e éster de colesterol radioativos da nanoemulsão de quilomícrons artificiais.

Não foram observadas diferenças nas taxas fracionais de remoção de triglicérides radioativos (TFR-TG-³H) da nanoemulsão de quilomícrons artificiais entre os grupos controle, DM2 e SM (FIGURA 2) (TABELA 6). Conforme apresentado na FIGURA 3, a taxa fracional de remoção do éster de colesterol radioativo (TFR-EC-¹⁴C) da nanoemulsão de quilomícrons artificiais foi menor nos grupos DM2 (p<0,05) e SM (p<0,01), comparando-se com o grupo controle (TABELA 6).

TABELA 6. Taxa fracional de remoção de triglicérides (TFR TG-³H) e de éster de colesterol (TFR EC-¹⁴C) da nanoemulsão de quilomícrons (min⁻¹) entre Controle, Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM).

Taxa Fracional de Remoção (min ⁻¹)	Controle (n =14)	DM2 (n =15)	SM (n =15)
TFR TG-³H	0,0353 ± 0,0171	0,0327 ± 0,0262	0,0427 ± 0,0507
TFR EC-¹⁴C	0,0167 ± 0,0106	0,0076 ± 0,0097*	0,0051 ± 0,0044**

* p < 0,05 quando comparado ao grupo controle; ** p < 0,01 quando comparado ao grupo controle. One- Way ANOVA. TFR TG-³H =Taxa Fracional de Remoção dos Triglicérides; TFR EC-¹⁴C = Taxa Fracional de Remoção de Éster de Colesterol; Teste de comparação múltipla Tukey após One-Way ANOVA .Resultados expressos como Média ± Desvio Padrão.

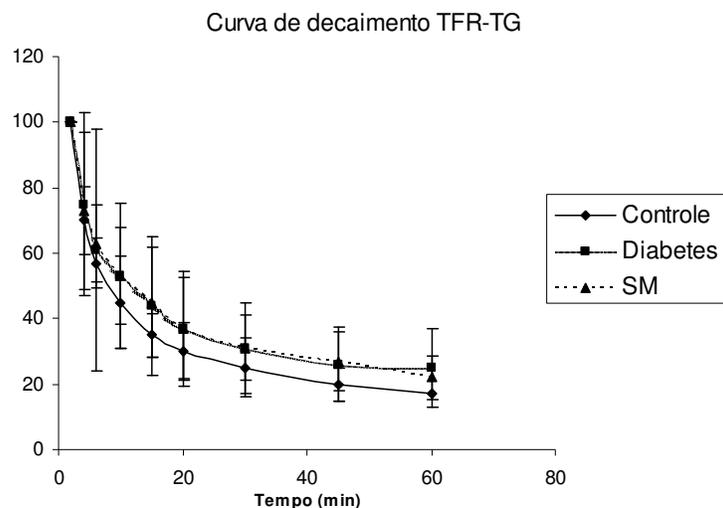


FIGURA 2. Curvas de decaimento plasmático dos triglicérides marcados (TG-³H) da nanoemulsão, nos grupos controle, DM2 e SM.

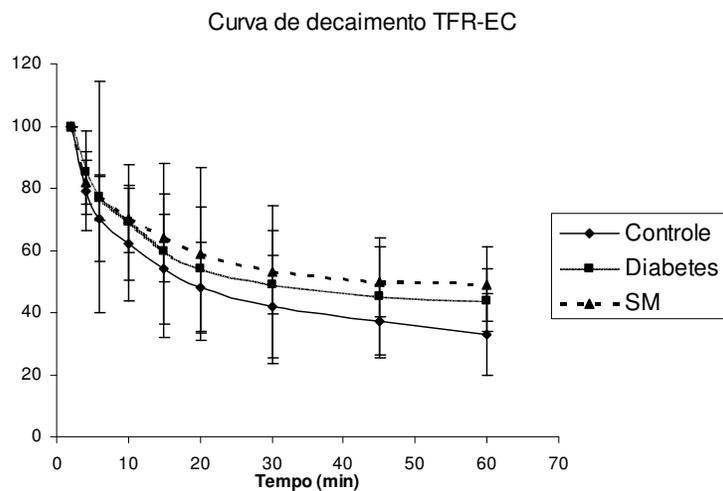


FIGURA 3. Curvas de decaimento plasmático do éster de colesterol (EC-¹⁴C) da nanoemulsão nos grupos controle, DM2 e SM.

DISCUSSÃO

No diabetes mellitus tipo 2 e na síndrome metabólica, a dislipidemia constitui um importante fator de risco para a doença arterial coronária e acidentes vasculares cerebrais, sendo que concentrações diminuídas de HDL-C e aumentadas de triglicérides estão independentemente relacionadas com essas doenças (NINOMIYA, 2004; HAFFNER, 1998; ASSMANN, 1992). Assim como em vários trabalhos (HAFFNER, 1998; HOKANSON et al., 1996; SYVANNE et al., 1997), no presente estudo, encontramos um aumento das concentrações plasmáticas de triglicérides nos pacientes com DM2 e com SM.

A hipertrigliceridemia no DM2 e na SM tem como base, a resistência à insulina (GOLDSTEIN et al., 2003). O excesso de ácidos graxos provenientes do tecido adiposo, leva a um aumento da síntese hepática de VLDL, principalmente a VLDL1 e conseqüentemente a um aumento das concentrações plasmáticas de triglicérides na resistência à insulina (GINSBERG, 2000; GORTER et al., 2004; LEWIS et al., 1995). Neste sentido, encontramos um aumento de ácidos graxos livres nos grupos DM2 e SM, em comparação ao grupo controle. Apesar de não serem diabéticos, os pacientes com SM apresentavam glicemia de jejum e circunferência abdominal elevadas, o que sugere a presença de resistência à insulina. Portanto, o aumento da concentração plasmática de ácidos graxos livres pode estar relacionado ao estado de resistência à insulina que sabidamente causa um aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo, principalmente abdominal, para o fígado, contribuindo com a hipertrigliceridemia (SEMENKOVICH, 2004).

Outro mecanismo relacionado ao aumento de triglicérides é o processo de lipólise pela ação da LLP. A atividade dessa enzima pode encontrar-se alterada (TASKINEN,1987; GINSBERG, 2002; MERKEL et al., 2002) no DM2 e na resistência à insulina. Em nosso estudo, o processo lipolítico, avaliado pela cinética de uma nanoemulsão lipídica artificial com comportamento metabólico semelhante ao dos quilomícrons naturais, não estava alterado no DM2 e na SM, conforme indicado pelas taxas fracionais de remoção de triglicérides da nanoemulsão, semelhantes as do grupo controle. Portanto, nossos resultados sugerem que os mecanismos da resistência à insulina podem não interferir com a lipólise intravascular, o que também foi observado por outras metodologias (PANAROTTO et al., 2002; ANNUZI et al., 1989).

Utilizando-se a nanoemulsão de quilomícrons artificiais pode-se avaliar além do processo lipolítico, a remoção plasmática dos remanescentes de quilomícrons. O acúmulo de remanescentes de quilomícrons pode contribuir com a aterogênese com a deposição de colesterol no espaço subendotelial (PROCTOR, MAMO,1996). Durante o metabolismo de quilomícrons, somente traços de éster de colesterol se transferem para outras lipoproteínas o que faz com que o conteúdo desse lipídeo se mantenha praticamente inalterado até a captação hepática do remanescente. Portanto, a cinética plasmática do éster de colesterol radioativo da nanoemulsão reflete a captação dos remanescentes pelo fígado. No presente estudo, tanto os pacientes com DM2 como os portadores da SM apresentaram diminuição na remoção dos remanescentes, conforme indicado pela menor taxa fracional de remoção do éster de colesterol radioativo da nanoemulsão de quilomícrons artificiais. A diminuição da remoção plasmática de remanescentes

pode ser conseqüência da diminuição da expressão de receptores celulares que removem essas partículas da circulação sanguínea, sendo que os principais são o receptor de LDL e o receptor relacionado ao receptor de LDL (LRP), ou por modificações na composição das apos, que possam interferir no metabolismo dos QM (SHERRIL et al.,1978;COOPER et al.,1997).

A hipertrigliceridemia está geralmente associada a concentrações plasmáticas diminuídas de HDL-C. Essas duas alterações lipídicas são características de doenças metabólicas como DM2 e SM. Nesse estudo, assim como em outros (LEWIS et al., 1990,1991;O´MEARA et al.,1992; REILLY et al.,2003), os pacientes com SM e DM2 apresentaram concentrações de HDL-C diminuídas. A menor lipólise de lipoproteínas ricas em triglicérides resulta em menor formação de precursores de HDL (REILLY et al.,2003) e pode ocorrer na SM e DM2 (LAMARCHE et al.,1999). Entretanto, em nosso estudo o processo lipolítico, avaliado pela cinética de triglicérides de uma nanoemulsão de quilomícrons artificiais não encontrava-se alterado. Dessa maneira, os processos que poderiam estar envolvidos com os níveis diminuídos de HDL-C seriam a menor síntese hepática de apo A1 e/ou a maior remoção da HDL da circulação sanguínea (O´MEARA et al., 1992; REILLY et al.,2003).

Além das concentrações plasmáticas de HDL-C, também encontra-se envolvido com a função anti-aterogênica da HDL, o processo de transferência de lípidos de outras lipoproteínas plasmáticas para essa lipoproteína. Esse processo está associado à habilidade da HDL em promover o efluxo de colesterol das células (SVIRIDOV & NESTEL, 2002; RADER, 2002; BARTER et al.,2003;

MEYER & KASHYAP,2004), conhecido como transporte reverso do colesterol. Para avaliação da transferência de lípidos para a HDL, utilizamos uma técnica desenvolvida em nosso laboratório, na qual uma nanoemulsão lipídica artificial, semelhante à LDL, marcada com lípidos radioativos foi utilizada como doadora de lípidos. Para que ocorra a transferência de éster de colesterol e de triglicérides, ambos lípidos hidrofóbicos, é necessária a presença de uma proteína de transferência de lípidos especializada, a CETP (STEIN; STEIN,2005). Portanto, esses lípidos obedecem a mesma relação de transferência. Neste sentido, observamos que a transferência de éster de colesterol e de triglicérides da nanoemulsão para a HDL foi semelhante nos três grupos estudados. Apesar de vários estudos relatarem um aumento da atividade da CETP no DM2 e na SM (LE GOFF et al.,2004; AI et al.,2001), a função desta proteína pode também encontrar-se inalterada (DULLAART et al., 1999,2004), o que vem de encontro com os dados de transferência dos lípidos hidrofóbicos encontrados em nosso estudo.

Ao contrário do observado com éster de colesterol e triglicérides, a taxa de transferência de fosfolípidos e colesterol livre radioativos da nanoemulsão para a HDL foi maior na SM e no DM2, quando comparada com o a do grupo controle. Embora em proporções diferentes, a transferência de colesterol livre e de fosfolípidos ocorrem por vias comuns. A lipólise de lipoproteínas ricas em triglicérides promove a liberação tanto de fosfolípidos quanto de colesterol livre, remanescentes de superfície (WANG; BRIGGS, 2004). Em nosso estudo, a influência do processo lipolítico na transferência de lípidos para a HDL, não foi avaliado visto que a LLP encontra-se aderida ao endotélio vascular e portanto não estava presente nas amostras dos participantes do estudo, as quais foram

incubadas com a nanoemulsão, para a avaliação da transferência de lípides. Entretanto, como a lipólise não encontrava-se alterada na SM e DM2, provavelmente esse processo não teve influência no aumento de transferência de fosfolípidos e colesterol para a HDL, encontrado em nosso trabalho. Por outro lado, a transferência desses lípidos pode também ser mediada pela ação de uma proteína a PLTP (A VAN TOL, 2002). Dessa maneira, o aumento da transferência de colesterol livre e fosfolípidos, encontrada em nosso estudo, pode ser explicado, em parte, pelo fato da função da PLTP encontrar-se aumentada no SM e no DM2 (DE VRIES et al., 2006).

A transferência de fosfolípidos correlacionou-se de forma positiva com as concentrações plasmáticas de triglicérides no grupo SM. A hipertrigliceridemia está relacionada à presença de HDL rica em triglicérides e ao aumento do catabolismo dessas lipoproteínas (LAMARCHE et al., 1999), o que leva ao aumento da necessidade de mais precursores para formação de novas partículas de HDL. De acordo com esse conceito, pode-se explicar a correlação positiva, encontrada em nosso estudo, entre a transferência de fosfolípidos para a HDL e concentrações plasmáticas de triglicérides, no grupo SM, no qual foram encontrados níveis de triglicérides mais elevados comparando-se com os grupos DM2 e controle.

De acordo com a literatura, o tamanho da HDL está relacionado principalmente ao conteúdo de éster de colesterol presente no interior da partícula (BARTER, 2006), o qual pode ser, em parte, determinado pelo processo de transferência de éster de colesterol. Em nosso estudo, não houve diferença no tamanho da HDL entre os grupos estudados, o que poderia ser explicado pelo fato

de que a transferência de éster de colesterol da nanoemulsão para a HDL também não foi diferente.

A diminuição do tamanho da HDL encontrada na literatura na SM e no DM2 está geralmente relacionada ao aumento da atividade da CETP e níveis elevados de triglicérides (LE GOFF et al., 2004). Entretanto, em nosso estudo, as concentrações de triglicérides não foram marcadamente aumentadas nos pacientes diabéticos e naqueles com SM, o que poderia explicar o tamanho da HDL, nesses grupos, similar ao do grupo controle.

Tanto na SM como no DM2 foram observados nesse estudo alterações similares no metabolismo lipídico. Essas alterações constituem a dislipidemia aterogênica e conferem ao diabético e ao portador de SM, um maior risco de desenvolvimento de aterosclerose (ALEXANDER et al., 2003).

Em nosso estudo, seriam esperadas alterações lipídicas mais marcantes no DM2 comparados aos pacientes com SM, visto que os pacientes diabéticos apresentavam hiperglicemia mais acentuada. Entretanto, com exceção dos níveis plasmáticos de triglicérides que foram maiores na SM, os parâmetros lipídicos avaliados não diferiram entre os dois grupos. O fato dos pacientes com DM2 estarem fazendo uso de metformina pode ter contribuído para minimizar a resistência à insulina e conseqüentemente as alterações lipídicas nesses pacientes.

Portanto, os dados do presente estudo sugerem que importantes aspectos do metabolismo de lípidos, sabidamente aterogênicos, encontram-se alterados na SM e no DM2. Como os pacientes com SM possuíam concentrações de glicose sanguínea sugestivas de resistência à insulina, a SM pode ser considerada um

estado pré-diabético. Dessa maneira, é importante ressaltar que nossos resultados sugerem que as alterações metabólicas lipídicas encontradas nos pacientes diabéticos, antecedem o estado de diabetes, visto que essas alterações também foram evidenciadas na SM. Essas alterações podem ter importantes implicações na gênese da aterosclerose na SM e no DM2.

7. CONCLUSÃO

A cinética plasmática do colesterol éster radioativo da emulsão de quilomícrons artificiais avaliada através da taxa fracional de remoção do EC-¹⁴C foi mais lenta nos grupos de DM2 e SM comparando-se com o grupo controle, indicando uma remoção mais lenta dos remanescentes de quilomícrons.

A hidrólise dos quilomícrons, avaliada pela cinética plasmática dos triglicérides radioativos da nanoemulsão (TFR TG-³H) não foi diferente entre os grupos estudados, portanto o processo lipolítico nesse pacientes não encontrava-se alterado.

As taxas de transferência de fosfolípidos e colesterol livre para a HDL foi maior nos grupos com SM e com DM2. Entretanto não observou-se uma diferença na transferência de éster de colesterol e triglicérides para a HDL nos três grupos estudados.

O diâmetro da HDL foi similar nos três grupos.

8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes.(Position Statement). **Diabetes Care.**, 29 (suppl. 1) :S04-S42, 2007.

AI M,TANAKA A, BABA T, YUI K, NUMANO F. Increased cholesteryl ester transfer protein and changes in lipid metabolism from initiating insulin therapy. **Ann N Y Acad Sci.**,Dec; v. 947, p. 356-61, 2001.

ALBERTI G., ZIMMET P., SHAW J., BLOOMGARDEN Z., KAUFMAN F.,SILINK M. For Consensus Workshop Group. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic – the International Diabetes Federation Consensus Workshop. **Diabetes Care.**,v. 27, p.1798-811, 2004.

ALEXANDER C.M., LANDSMAN P.B., TEUTSCH S.M., HAFFNER S.M., for Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) and National Cholesterol Eduaction Program (NCEP). NCEP- defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. **Diabetes.**, v.354, p. 617-621, 2003.

ALTMAN P.L., DITTMER D.S..Biology Data Book. In:ALTMAN PL,DITTMER DS,eds. **Fed Amer Soc Exp Biol.**, Vol.III,Bethesda,Maryland, USA ,1974.

American Diabetes Association. Economics costs of diabetes in US in 2002. **Diabetes Care.**, v. 26, p. 917-32, 2003.

ASHBY D.T., RYE K.A., CLAY M.A., VADAS M.A. GAMBLE J.R., and BARTER P.J. Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v.18, p.1450-1455, 1998.

ASSMANN G. and GOTO A.M. Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. **Circulation.**,v.109, p. III8-III14, 2004.

ASSMANN G., SCHULTE H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. **Am J Cardiol.**, v.70, p.733-737,1992.

ASZTALOS B.F. e SCHAEFER E.J.. HDL in atherosclerosis: actor or bystander? **Atheroscler Suppl.**, v.4, p.21-29, 2003.

ANNUZZI G., HOLMQUIST L., CARLSON L.A. Concentrations of apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III, E, and lipids in serum and serum lipoproteins of normal subjects during alimentary lipaemia. **Scand J Clin Lab Invest.**,v. 49, p.73-81, 1989.

ATMEH e ABD ELRAZEQ I.O. Small high density lipoprotein subclasses:some of their physico-chemical properties and stability in solution. **Acta Biochim Pol.**, v. 52, p. 515-525, 2005.

ATTIE A.D., KASTELIEN J.P., HAYDEN M.R. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. **J Lipid Res.**, Nov; v. 42 (11) , p. 1717 -26, 2001.

A VAN TOL, Phospholipid transfer protein, **Curr. Opin. Lipiddol.**, v.13,p.135-139, 2002.

AYYOBI A.F., BRUNZELL J.D. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. **Am J Cardiol.**, v. 92, p. 27-33J, 2003.

BACHORICK P.S., RIFKIND B.M., KWITEROVICH P.O. Lípidos e dislipoproteinemias. In HENRY JB, **Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos.**, 2ed.São Paulo, Manole, 1999.

BARCELÓ A., AEDO C., RAJPATHAK S., ROBLES S. The cost of diabetes in Latin American and the Caribbean. **Bull World Health Organ.**, v.81(1), p.19-27, 2003.

BARTER P., KASTELEIN J., NUNN A., HOBBS R. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. **Atherosclerosis.**, v.168, p.195-211, 2003.

BARTER P.J., BREWER H.B. Jr, CHAPMAN M.J., HENNEKENS C.H., RADER D.J., and TALL A.R. Cholesterol ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. **Arterioscler Tromb Vasc Bio.**, v.23,p.160-167, 2003.

BARTER P.J., HOPKINS G.J., RAJARAM U.V. Enzymes involved in plasma cholesterol transport. **Baillieres Clin Endocrinol Metab.**, Aug; v.1(3), p. 623-38, 1987.

BARTER J., RYE K.A. Relationship between the concentration and antatherogenic activity of high- density lipoprotein.**Curr opin Lipid.**, v.17, p.399, 2006.

BECKMAN J.Á., CREAGER M.A., LIBBY P. Diabetes and atherosclerosis, epidemiology, pathophysiology, and management. **JAMA.**, v. 287, p.2570-2581, 2002.

BERNARDES- SILVA H., TOFFOLETTO O., BORTOLOTTA L.A., LATRILHA M.C., KRIEGER E.M., PILEGGI F., MARANHÃO R.C. Malignant hypertension is accompanied by marked alterations in chylomicron metabolism. **Hypertension.**, Dec; v.26(6 Pt 2),p. 1207-10, 1995.

BERR F. & KERN F. Jr. Plasma clearance of chylomicrons labeled with retinyl palmitate in healthy human subjects. **J Lipid Res.**, v.25(8), p. 805-12, 1984.

BLANCHE P.J., GONG E.L., FORTE T.M., NICHOLS A.V. Characterization of human high-density lipoproteins by gradient gel eletrophoresis. **Biochim Biophys Acta.**, v. 665, p.408-19, 1981.

BLANCHETTE-MACKIE E.J., SCOW R.O. Effects of lipoprotein lipase on the structure of chylomicrons.**J Cell Bioll.**, Sep;v. 58(3), p.689-708, 1973.

BORBA E.F., BONFÁ E., VINAGRE C.G., RAMIRES J.A., MARANHÃO R.C. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, May; v. 43(5), p.1033-40, 2000.

BOXENBAUM H., RONFELD R. Interpecies pharmacokinetic scaling and the Dedrick plots. **Am J Physiol.**, v. 245, p.R768-775, 1983.

BURGER D. AND DAYER J.M. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-1: the missing link between infection and chronic inflammation?. **Autoimmun Rev.**, v.1, p.111-117, 2002.

CALABRESI L., GOMARASCHI M., and FFRANCESCHINIG. Endothelial protection by high- density lipoproteins: from bench to bedside. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 23, p.1724-1731, 2003.

Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2005. Atlanta, GA:US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2005.

CERIELLO A., MOTZ E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. **Arterioscler thromb Vasc Biol.**, v. 24, p.816-23, 2004.

CHANNON K.M., CLEGG R.J., BHATNAGAR D., ISHOLA M., ARROL S., DURRINGTON P.N. Investigation of lipid transfer in human serum leading to the development of an isotopic method for the determination of endogenous cholesterol esterification and transfer. **Atherosclerosis.**, Jan;v. 80(3), p. 217-26, 1990.

CHAPMAN M.J., GOLDSTEIN S., LAGRANGE D., e LAPLAUD P.M. A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum. **J Lipid Res.**, v. 22, p.339-358, 1981.

CHEN L.Y. & MEHTA J.L. Inhibitory effect of high-density lipoprotein on platelet function is mediated by increase in nitric oxide synthase activity in platelets. **Life Sc.**, v. 55, p.1815-1821, 1994.

CLAY M.A., NEWNHAM H.H., FORTE T.M., BARTER P.I. Cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase activity promote shedding of apo A-1 from HDL and subsequent formation of discoidal HDL. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1124, p.52-58,1992.

COHEN J.C. Chylomicron triglyceride clearance: comparison of three assessment methods. **Am J Clin Nutr.**, v. 49, p. 306-13, 1989.

COHN J.S., JOHNSON E.J., MILLAR J.S., COHN S.D., MILNE R.W., MARCEL Y.L. RUSSEL R.M., SCHAEFER E.J., Contribution of apo B 48 and apo B100 triglycerides rich lipoproteins (TRL) to postprandial increases in the plasma concentration of TRL triglycerides and retinyl ester. **J.Lipid Res.**, New york, v.34, p.2033-40, 1993.

COHN JS. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. **Can J Cardiol.**, v.14 (suppl B), p.18 b-27 b, 1998.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN) – Diretrizes básicas de radioproteção. São Paulo [Norma 3.01], 1988.

COOPER A.D. Hepatic uptake of chylomicron remnants. **J.Lipid Res.**, New York, v. 38, p. 2173-92, 1997.

COUILLARD C., BERGERON N., PRUD' HOMME D., et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. **Diabetes.**, v.47, p. 953-60, 1998.

COUTINHO M. , GERSTEIN H. , WANG Y. et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12.4 years. **Diabetes Care.**, v.22 , p. 233 - 240, 1999.

DAVIES M.J., RAYMOND N.T., DAY J.L., HALES C.N., BURDEN A.C. **Diabetic Medicine.**, 17:433-40, 2000.

DE VRIES R, DALLINGA-THIE GM, SMIT AJ, WOLFFENBUTTEL BH, VAN TOL A, DULLAART RP. Elevated plasma phospholipid transfer protein activity is a Determinant of carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia.**, Feb; v. 49(2), p.398-404, 2006.

DeFRONZO R., BONADONNA R, FERRANNINI E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. **Diabetes Care.**, v.15, p. 318, 1992.

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. **N Engl J Med.**, v. 346 (6), p. 393-403, 2002.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus, v. 8, 2006.

DUBOIS C., ARMAND M., FERZOU J., BEAUMIER G., PORTUGAL H., PAULI A.M., BERNARD P.M., BECUE T., LAFONT H., LAIRON D. Postprandial Appearance of dietary deuterated cholesterol in the chylomicron fraction and whole plasma in healthy subjects. **Am J Clin Nutr.**, Jul; v. 64(1), p. 47-52, 1996.

DULLAART R. P. , RIEMES S.C., SCHEEK L., VAN TOL A. Insulin decreases Plasma cholesteryl ester transfer but not cholesterol esterification in healthy subjects as well as in normotriglyceridaemic patients with type 2 diabetes. **Eur J Clin Invest.**, Aug;v. 29(8), p.663-71, 1999.

DULLAART R.P., DE VRIES R., SCHEEK L., BORGGREVE S., VAN GENT T., DALLINGA -THIE G. M., ITO M., NAGANO M., SLUITER W.J., HATORI H., VAN TOL A. Type 2 diabetes mellitus is associated with differential effects on plasma cholesteryl ester transfer protein and phospholipid transfer protein activities and concentrations. **Scand J Clin Lab Invest.**, v..64(3), p. 205-15, 2004.

ECKARDSTEIN A.V., NOFER J.R., ASSMANN G. High density lipoproteins and Arteriosclerosis : Role od cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. **Arterioscler Tromb Vasc. Biol.**, v21, p 13-27, 2001.

EISENBERG S. High density lipoprotein metabolism. **J Lipid Res.**, v. 25, p.1017-1058, 1984.

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 (Adults Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, p. 2485-2497, 2001.

FERRANNINI E., STERN M.P. IN: LESLIE R.D.G., ROBBINS D.C. Primary insulin resistance: a risk syndrome., eds. **Diabetes: clinical science in practice**. Cambridge : Cambridge University Press, p. 200-20, 1995.

FESTA A. , D'AGOSTINO R. Jr, HOWARD G , et al. Chronic subclinical inflammation as part the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). **Circulation**., v.102:42-7, 2000.

FOLCH J, LEES M, STANLEY GHS. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. **J Biol Chem**., v.266, p. 497-509, 1957.

GENEST H.N. JR. Dyslipidemia and coronary artery disease. **Can J Cardiol**., v. 16(suppl A), p. 3-4 A, 2000.

GIBBONS GF, ISLAM K, PEASE RJ. Mobilisation of triglycerol stores. **Biochim Biophys Acta**., v. 1483, p.37-57, 2000.

GINSBERG H.N., HUANG L.S. The insulin resistance syndrome : impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. **J Cardiovasc Risk**., v. 7, p. 325 - 31, 2000.

GINSBERG H.N., ILLINGWORTH D.R. Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with diabetes mellitus. **Am J Cardiol** .,v. 88 (suppl), p. 9H -15H, 2001.

GINSBERG H.N. Insulin resistance and cardiovascular disease. **J Clin Invest.**, v.106, p.453-8, 2000.

GINSBERG H.N. New perspectives in atherogenesis: role of abnormal triglyceride rich lipoprotein metabolism. **Circulation.**, v.106, p.2137-2142, 2002.

GOLDBERG I.J., KAKO Y. , LUTZ E.P. Responses to eating: lipoproteins, lipolytic products and atherosclerosis. **Curr Opin Lipidol.**,v. 11:235-241, 2000.

GOLDSTEIN B.J. Insulin resistance :from benign to type 2 diabetes mellitus. **Rev Cardiovasc Med.**, v.90, p. 30-47i, 2003.

GORTER P.M., OLOJHOEK J.K., VAN DER GRAAF, et al., SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, Cerebrovascular disease , peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm . **Atherosclerosis.**, v.173, p. 363-9, 2004.

HAFFNER S.M., LEHTO S., RONNEMA T., PYROLA K., LAAKSO M. Mortality from coronary heart in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarctions. **N Engl J Med.**, v. 339, p.229-234, 1998.

HAFFNER S.M. Management of dyslipidaemia in adults with diabetes. **Diabetes Care.**, v. 21, p. 160-178, 1998.

H Aidari M., Leung N., Mahbub F., Uffelman K.D., Kohen- Avramoglu R., Lewis G.F., Adeli K. Fasting and postprandial overproduction of intestinally Derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompaneid by enhance intestinalde novo lipogenesis and Apo B48-containing lipoprotein overproduction. **J Biol Chem** . 277 :31646-31655, 2002.

Hirata MH, Oliveira H.C.F, Quintão E.C.R., Redgrave T.G., Maranhão RC.- The effects of Triton WR-1339, protamine sulfate and heparin on the plasma removal of emulsion models of chylomicron and remnants in rats. **Biochim.Biophys. Acta**, Amsterdam, v.917,p314-46,1987.

HOKANSON J.E., AUSTIN M.A.. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metanalysis of population-based prospective studies. **J Cardiovasc Risk.**, v.3, p. 213-219, 1996

HOSNI J.J., VINAGRE C.G., MADY C., MARANHÃO R.C.. Lipolysis of emulsion models of triglyceride - rich lipoproteins is altered in male patients with abdominal aorta aneurysm. **Braz J Med Biol Res.**, Mar; v. 40(3), p.305, 2007.

HUSSAIN M.M., KANCHA R.K., ZHOU Z. , LUCHOOMUN J., ZU H., BAKILAH A . Chylomicron assembly and catabolism : role of apolipoproteins and receptors. **Biochim Biophys Acta.**, May; v. 20, p. 1300(3):151-70, 1996.

IDF Clinical uidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: Recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. **Diabet Med.** , v. 23(6), p. 579-93, 2006.

JAYE M., LYNCH K.J., KRAWIEE J., MARCHADIER D., MAUGEAIS C., DOAN K., SOUTH V., AMIN D., PERRONE M. , RADER D.J. A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism . **Nature Genetics.**, v.21 (4), p. 424-428, 1999.

JI Y., JIAN B., WANG N., et al. Scavenger receptor BI promotes high density Lipoprotein - mediated cellular cholesterol efflux. **J Biol Chem.**, v.272, p. 20982-20985, 1997.

KARLSSON H., LEANDERSON P., TAGESSON C., e LINDAHL M. Lipoproteomics II : mapping of proteins in high-density lipoprotein using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. **Proteomics.**, v.5, p. 1431-1445, 2005.

KARPE F., BELL M., BJORKEGREN J. et al. Quantification of postprandial Triglyceride - rich lipoproteins in healthy men by Retinyl Ester labeling and simultaneous measurement of polipoproteins B-48 and B-100. **Arterioscler Thoromb Vasc Biol.**, v. 15, p.199-207,1994.

KHARROUBI I. , RASSCHAERT J., EIZIRIK D.L. , CNOP M.. Expression of adiponectin receptor in pancreatic beta cells. **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 312 (4), p. 1118-22, 2003.

KHAW K.T. ; WAREHAM N.; BINGHAM S.; LUBEN R.; WELCH A.; DAY N. Association of hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in adults : The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. **Ann Intern Med.**, v.141, p.413-420, 2004.

KRENTZ A.J. , SINGH B.M. , NATTRASS M.. Impaired glucose tolerance is characterized by multiple abnormalities in the regulation of intermediary metabolism. **Diabet Med.**, v. 8, p. 818-851,1991.

KRENTZ A.J..Insulin Resistance.**Oxford: Blackwell Science.**, 2002.

KUCZMASKI R.J, FLEGAL K.M, CAMPBELL S.M., JOHNSON C.L. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. **JAMA.**, 272:205, 1994.

KWITEROVICH J.R., PO.The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. **Am J Cardiol.**,v86, 2000.

KWON Y.G., MIN J.K., KIM K.M., LEE D.J., BILIR T.R., and KIM Y.M. Sphingosine 1- phosphate protects human umbilical vein endothelial cells from serum-deprived apoptosis by nitric oxide production. **J Biol Chem.**, v. 276,p.10627-10633, 2001.

LAMARCHE B., RASHID S., LEWIS G . F. et al. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: a overview. **Clin Chem Acta.**, v.286, p.145-161,1999.

LE GOFF W., GUERIN M., and CHAPMAN M.J.. Pharmacological modulation of cholesterol ester transfer protein , a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. **Pharmacol Ther.**, v. 101, p. 17-38, 2004.

LEWIS G.F. e RADER D.J. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. **Circ Res.**, v. 96, p. 1221-1232, 2005.

LEWIS G.F., CARPENTIER A., ADELI K. et al. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. **Endocr Rev.**, v.23, p.201-229, 2002.

LEWIS G.F., UFFELMAN K.D., SZETO L.W., et al. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. **J Clin Invest.**, v.95, p.158-66, 1995.

LEWIS G.F., O'MEARA N.M., SOLTYS P.A., BLACKMAN J.D., IVERIUS P.H., DRUETZLER A.F., GETZ G.S., POLONSKY K.S. Postprandial lipoprotein metabolism in normal and obese subjects : comparison after the vitamin A fat-loading test. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.** ,v.71 (4), p.1041-1050, 1990.

LIMA E., MARANHÃO R.C. Rapid, simple laser-light scattering method for HDL particle size in whole plasma. **Clinical Chemistry.**, v.50(6),p. 1086-8, 2004.

LUZ L., DE FRONZO R.A. Effect of loss of first - phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. **Am J Physiol.**, v. 257, p. E241-6, 1989.

MALAISSÉ W. Metabolic signaling of insulin secretion. **Diabetes Rev.**, v. 4, p.145-59, 1996.

MARANHÃO R.C., FERES M. C., MARTINS M.T., et al. Plasma Kinetics of a Chylomicron - like emulsion in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis** ., v.126, p.15-25, 1996.

MARANHÃO R.C.,QUINTÃO ECR. Long term steroid metabolism balance studies in subjects on cholesterol diets: comparison between normal and hypercholesterolemic individuals. **J Lipid Res.**, v.24, p.167-73, 1983.

MARANHÃO R.C., LINCOLN E.C., BRUNGRABER H, *et al.* The clearance of lipid Recombinant lipoprotein models resembling chylomicrons and their remnants. **Circulation.**, v.70, p. 299-315, 1984.

MERKEL M, ECKEL RH, GOLDBERG IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. **J Lipid Res.**, v. 43, p. 1997-2006, 2002.

MESQUITA CH. Cinética do quilomícron marcado com 3H-TG e 14C-CE. Análise compartimental auxiliar. **São Paulo: Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares (IPEN)**, [Publicações IPEN], 1994.

MEYER E., WESTERVELD T., RUYTER - MEIJSTEK F.C., *et al.* Abnormal postprandial apolipoprotein B - 48 and triglyceride responses in normolipidemic women with greater than 70% stenotic coronary artery disease: a case-control study. **Atherosclerosis.** , v. 124, p. 221-235, 1996.

MEYERS C.D., KASHYAP M.L. Pharmacologic elevation of high-density Lipoproteins : recent insights on mechanism of action and atherosclerosis protection. **Curr Opin Cardiol.**, v19(4),p 366-73, 2004.

NAVAB M., ANANTHRAMIAH G.M., REDDY S.T., VAN LENTEN B.J., ANSELL B.J., FONAROW G.C., VAHABZADEH K., HAMA S., HOUGH G., *et al.* The oxidation hypothesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. **J Lipid Res.**, v. 45, p.993-1007, 2004.

NINOMIYA J.K., L'LTALIEN G., CRÍQUÍ M.H., *et al.* Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. **Circulation.**,v. 109,p.42-6, 2004.

NISSEN S.E. , TSUNODA T., TUZCU E.M., SCHOENHAGEN. P., COOPER C.J., YASIN M., EATON G.M., LAUER M.A., SHELDON W.S., GRINES C.L., *et al.* Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. **J Am Med Assoc.** v. 290, p.2292-2300, 2003

NOFER J.R. , KEHREL B., FOBKER M., LEVKAU B., ASSMANN G., and VON ECKARDSTEIN A. HDL and arteriosclerosis : beyond reverse cholesterol transport. **Atherosclerosis.**, v.161, p.1-16, 2002.

NORDESTGAARD B.G., NIELSEN L.B.. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. **Curr Opin Lipidol.**, v. 5, p. 252-257, 1994.

O'MEARA NM, LEWIS GF, CABANA VG , IVERIUS PH, GETZ GS & POLONSKY KS. Role of basal triglyceride and high density lipoprotein in determination of postprandial lipid and lipoprotein responses. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.**, v. 75 (2), p.465-471, 1992.

OLIVEIRA and MARANHÃO RM. Plasma kinetics of a chylomicron-like emulsion in normolipidemic obese women after a short - period weight loss by energy – restricted diet. **Metabolism.** Sep; v. 51(9), p. 1097-103, 2002.

ORAM J.F..The cholesterol mobilizing transporter ABCA1 as a new therapeutic target for cardiovascular disease. **Trends Cardiovasc Med.**,v.12, p170-175.2002.

PACKARD CJ, DEMANT T, STEWART JP et al. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. **J Lipid Res.**,v.41,p.305-317, 2000.

PAJKRT D. , DORAN J.E., KOSTER F., LERCH PG, ARNET B, van der POLL T, tem CARE J.W, and van DEVENTER SJ. Antinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. **J Exp Med.**, v.184, p. 1601-1608,1996.

PANAROTTO D. , RÉMILLARD P., BOUFFARD L et al. Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in an adipose tissue-specific maner. **Eur J Clin Invest.**,v. 32(2), p.84-92, 2002.

PATSCH J. Influence of lipolysis on chylomicron clearance and HDL cholesterol levels. **Eur Heart J.** ,V.19(Suppl H), p. H2-H6, 1998.

PATSCH J., MIESENBOCK G., HOPFERWIESER T., MUHLBERGER V., KNAPP E., DUNN J.K., GOTTO A.M. Jr., PATSCH W.. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease : studies in the postprandial state. **Arterioscler Thromb.**, v.12, p.1336-1345, 1992.

PILON A. , BRIAND O. , LESTAVEL S., COPIN C, MAJD Z, FRUCHART JC, et al. Apolipoprotein AII enrichment of HDL enhances their affinity for class B type I scavenger receptor but inhibits specific cholesteryl ester uptake. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 20, p.1074-81,2000.

PROCTOR S.D., MAMO J.C.L.. Arterial fatty lesions have increased uptake of chylomicron remnants but not low-density lipoproteins. **Coron Arter Dis** , v.7, p. 239-45, 1996.

RADER DJ. High-density lipoprotein and atherosclerosis. **Am. J. Cardiol.**, v. 90 (8A), p62-70, 2002.

RASSIN T. LIRON M., RUBINSTEIN A., et al. Vitamin A loading - an indicator of post-prandial lipoprotein clearance in healthy and hypertriglyceridemic subjects. **Isr J Med Sci.**, v. 28, p. 706-10, 1992.

REAVEN G. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes.**, v. 37, p.1595-607, 1988.

REBUFFE-SCRIVE M., LONNROTH P., MARIN P., et al. Regional adipose tissue metabolism in men and postmenopausal women. **Int J Obes.**, v.11, p.347-55., 1987

RECALDE D., OSTOS M.A., BADELL E., GARCIA-OTIN A.L., PIDOUX J., CASTRO G., ZAKIN M.M., and SCOTT-ALGARA D. Human apolipoprotein A-IV reduces secretion of proinflammatory cytokines and atherosclerosis effects of chronic infection mimicked by lipopolysaccharide. **Arterioscler Tromb Vasc Biol.** v. 24, p.756-761,2004.

REDGRAVE T.G.. Chylomicron metabolism. **Biochemical Society Transactions**. vol 32 part1, 2004.

REDGRAVE T.G.. Formation and metabolism of chylomicrons. **Int Rev Physiol**. v.28, p.103-30, 1983.

REILLY M.P., RADER D.J.. The metabolic syndrome : more than the sum of its parts ? **Circulation**., v.108, p.1546-51, 2003.

ROBBESYN F., GARCIA V., AUGÉ N., VIEIRA O., FRISACH M.F., SALVAYRE R, and NEGRE-SALVAYRE A. HDL counterbalance the proinflammatory effects Of oxidized LDL by inhibiting intracellular reactive oxygen species rise, proteasome activation, and subsequent NF- κ B activation in smooth muscle cells. **FASEB J**., v. 17, p.743-745, 2003

SAKR S.W., ATTIA N., HAOURIGUI M., PAUL J.L., SONI T., VACHER D., GIRARD-GLOBA A. Fatty acid composition of na oral load affects chylomicron size in human subjects. **Br.J.Nutr.**, London, v.77,p19-31,1997.

SANCHEZ – RECALDE A. , KASKI J.C.. Diabetes mellitus , inflamacion y aterosclerosis coronaria: perspective actual y future. **Rev Esp Cardiol**., v. 54, p. 751-63, 2001.

SCHEEN A. J. Pathophysiology of insulin secretion. **Ann Endocrinol**., v. 65 (1): 29-36,2002.

SCHNEEMAN B.O. , KOTIE L. , TODD K.M. et al. Relationship between the responses of triglyceride - rich lipoproteins in blood plasma containg apolipoproteins B-48 and B-100 to fat containing meal in normolipidemic humans. **Proc Natl Sci USA** ., v. 90, p. 2069-2073, 1993.

SEGREST J.P., HARVEY S.C., and ZANNIS V. Detailed molecular model of apolipoprotein A - I on the surface of high- density lipoprotein and its functional implications. **Trends Cardiovasc Med**., v.10, p. 246-252, 2000.

SEMENKOVICH C.F. Fatty acid metabolism and vascular disease. **Trends Cardiovasc Med**., v. 14 , p.72-6, 2004.

SHARRETT A.R., PATSCH W., SORLIE P.D., HEISS G., BOND M.G., DAVIS C.E. Associations of lipoproteins, cholesterol, apolipoproteins A-1 and B, and Triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Arterioscler Thromb.**, v. 14, p.1098-1104, 1994.

SHERRILL B.C., DIETSCHY J.M. Characterization of the sinusoidal transport process responsible for uptake of chylomicrons by the liver. **J.Biol.Chem.**, Baltimore, v.253 (6), p1859-67, 1978.

SMITH E.M. Dose estimate techniques. In: Nuclear medicine physics, instrumentation and agents. Saint Louis – Mosby, 1977.

SOWBY F.S. Radiation Protection. ICRP publication 30. Part I. LIMITS FOR INTAKES OF RADIONUCLIDES BY WORKERS. In: SOWBY, FS. ed Pergamon, Oxford, England, 1984.

SPOSITO A.C., MARANHÃO R.C., VINAGRE C.G.C., et al. Emulsions in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v.154, p. 455-461, 2001.

STEIN O., STEIN Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v.178, p.217-30, 2005.

STERN M.P. Diabetes and cardiovascular disease. The common soil hypothesis. **Diabetes**, v. 44, p. 369-74, 1995.

STOKKE KT & NORURN KR, Determination of lecithin: cholesterol acyltransferase in human blood plasma. **Scand J Clin Lab Invest**. Feb; v. 27(1), p. 21-7, 1971.

SUGANO M., TSUCHIDA K., and MAKINO N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor- α -induced apoptosis. **Biochem Biophys Res Commun.**, v.272, p. 872-876, 2000.

SVIRIDOV D; NESTEL P. Dynamics of reverse cholesterol transport : protection against atherosclerosis, **Atherosclerosis**, v.161, p.245-54, 2002.

SYVANNE M. , HILDEN H, TASKINEN MR. Abnormal metabolism of postprandial lipoproteins in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus is not related to coronary artery disease. **J Lipid Res.** 35:15-26, 1994.

SYVANNE M. , TASKINEN M R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in Non insulin dependent diabetes mellitus. **Lancet.**, v.350(Suppl.1), p.S120-S123, 1997.

TASKINEN M-R. Lipoprotein lipase in diabetes. **Diabetes/Metab Ver.**, v.3, p. 551-570, 1987.

TASKINEN M.R. Pathogenesis of dyslipidemia in type 2 diabetes. **Exp Clin Endocrinol Diabetes.**, v. 109, p. 173-181, 2001.

The Diabetes Control and Complications Trial research Group (DCCT). Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the diabetes Control and complications Trial. **Diabetes Care.** v. 24, p.1711-21, 2001.

TOMÁS M, LATORRE G, SENTI M, MARRUGAT J. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis. **Rev Esp Cardiol.** V. 57(6), p.557-69.-rev2, 2004.

TOMINAGA M. ; EGUSHI, H.; MANAKA, H ; IGARASHI, K .AND AL . Impaired Glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes study. **Diabetes Care.**, v. 22, p.920-4, 1999.

TOMKIN G.H., OWNS D.. Abnormalities in apo B - containing lipoproteins in diabetes and atherosclerosis. **Diabetes Metab Res Rev.**, v.17, p.27-43, 2001.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Association of glycemia with microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) :Prospective Observational Study. **BMJ.** V.321, p. 405-12, 2000.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: 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**, v.352, p.837-853, 1998.

VAKKILAINEN J., MERO N., SCHWEIZER A. Et al. Effects of nateglinide and glibenclamide on postprandial lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes. **Diabetes Metab Res Rev.**, v. 18, p. 484-490, 2002-

VAN LENTEN BJ, NAVAB M, SHIH D, FOGELMAN AM, and LUSIS AJ. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. **Trends Cardiovasc Med.**, v. 11, p.155-161, 2001.

VINAGRE C. G., STOLF N. A., BOCCHI E., MARANHAO R.C. Chylomicron Metabolism in patients submitted to cardiac transplantation. **Transplantation**. Feb 27;69(4):532-7, 2000.

VON ECKARDSTEIN A., NOFER J.R, and ASSMAN G. High density lipoproteins and arteriosclerosis:role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. **Arterioscler Tromb Vasc Biol.**, v.21, p.13-27, 2001.

WALLACE T., MATTHEWS D. The assessment of insulin resistance in man. **Diabetic Med.**, v.19, p. 527-534, 2002.

WANG C.S., BRIGGS M.R.. HDL: the metabolism, function and therapeutic importance. **Chem Rev.**, v104(1), p119-37, 2004.

WEINTRAUB MS, GROSSKOPF I, RASSIN T, et al. A. Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. **Br Med J.**, v. 312, p. 935-9, 1996.

WILD S. , ROGLIC G , GREEN A. , SICREE R . , KING H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2003. **Diabetes Care.** v. 27 (5), p. 1047-53, 2004.

WILLIAMS D.L. , WONG J.S. , HAMILTON R.L. SR-BI is required for microvillar channel formation and the localization of HDL particles to the surface of adrenocortical cells in vivo. **J Lipid Res.**Apr;v. 43 (4) p. 544 – 9, 2002.

WILSON PW, GRUNDY SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment : part 1. **Circulation.** ,v.108, p.1422-4, 2003.

WILSON P.W.. Diabetes mellitus and coronary heart disease. **Am J Kidney Dis.**, v.32, p. S89-S100, 1998.

WINDLER EET, GREEVE J., DAERR W.H., et al. Binding of rat chylomicrons and their remnants to the hepatic low-density-lipoprotein receptor and its role in remnant removal. **Biochem J.** , v. 252, p. 553-61, 1988.

ZILVERSMITH D.B.. Atherogenesis : a postprandial phenomenon. **Circulation.**, v. 60, p. 473-85, 1979.

IV Diretrizes Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol.volume 88, suplemento 1, Abr/2007.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Nome	Sexo	Idade	IMC	HAS	CA	Tabagismo	Etilismo
AAS	M	69	27	S	100	N	N
WM	M	59	26	N	98	N	N
POS	M	60	26	N	80	N	N
JMO	M	63	27	N	82	N	N
SOQ	M	51	26	N	92	N	N
WF	M	62	26	S	101	N	N
DFS	M	50	28	S	100	N	N
AD	M	50	27	S	102	N	N
GFS	M	60	26	S	98	N	N
SN	M	76	26	N	100	N	N
JGD	M	40	26	S	101	N	N
JSS	M	60	27	S	100	N	N
IAV	M	50	27	N	88	N	N
DS	M	50	26	N	87	N	N
AM	M	48	27	S	88	N	N
Média		50	27		95		
± DP		±8	±1,44		±7		

M= masculino;IMC= Índice de Massa Corpórea (Kg/m²);CA= circunferência abdominal (cm);HAS= hipertensão arterial sistêmica; Dados expressos em média ± desvio padrão.

CONCENTRAÇÕES BIOQUÍMICAS DO GRUPO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2.

Nome	GLI	COL	HDL	LDL	TRI	Ac.GL	Uréia	Crea	AST	ALT	HbA1c
AAS	246	255	33	190	160	1,05	47	1	8	14	13,3
WM	214	211	55	125	155	0,82	45	1,2	12	11	7,8
POS	92	251	41	171	196	0,96	40	1	10	10	10
JMO	133	279	43	209	136	1,8	50	0,9	11	14	7,0
SOQ	166	195	50	104	204	0,53	38	0,9	10	10	9,8
WF	181	203	48	130	123	0,38	42	0,9	9	15	9,9
DFS	122	206	27	101	192	0,66	40	1	9	13	7,30
AD	212	152	34	93	127	0,81	30	0,7	18	14	9,8
GFS	142	230	45	150	176	0,84	50	0,9	12	11	11
SN	139	228	35	153	198	1,17	42	1,4	7	8	9,1
JGD	136	200	45	130	125	0,30	45	0,9	10	9	8,2
JSS	155	230	60	100	140	0,86	40	1	11	9	7,6
IAV	145	170	44	97	145	0,99	41	0,9	10	11	7,8
DS	122	157	30	74	266	0,88	42	1,2	10	13	8,4
AM	153	165	43	106	80	0,66	43	1	9	14	11,2
Média	157	208	42	129	161	0,85	42	1,0	11	12	9,8
± DP	±40	±37	±9	±38	±45	±0,35	±4	±0,1	±2	±2	±2

GLI= glicose;COL=colesterol; HDL= lipoproteína de alta densidade;LDL= lipoproteína de densidade baixa;TRI= triglicérides; Ac.GL= ácidos graxos livres; Crea = creatinina; AST= alanina aminotransferase ; ALT= aspartato aminotransferase HbA1c= hemoglobina glicada. Dados expressos em média ± desvio padrão.

RESULTADOS DAS TAXAS FRACIONAIS DE REMOÇÃO (TFR) , DAS TRANSFERÊNCIAS DE LÍPIDES PARA HDL E DIÂMETRO DA PARTÍCULA DO GRUPO DM2.

Nome	TFR-TG	TFR-EC	PL%	CL%	TG%	EC%	Diâmetro HDL
AAS	0,0205	1,13E-09	27,1	11,3	8,6	5,3	9,7
WM	0,0009	5,9E-09	27,3	12,6	7,2	5,8	9
POS	0,0358	0,0241	26,9	12,3	8,9	5	8,7
JMO	0,0719	0,0018	27,6	12,1	9,9	4,5	9,5
SOQ	0,0158	0,0001	26,3	12,3	3,3	5,1	9
WF	0,0702	0,0205	24,9	11,9	7,5	4,5	9,6
DFS	0,0316	0,0110	25,2	11,5	7,2	5,9	8,5
AD	0,0228	0,0017	25,6	12,1	7,2	4	9,6
GFS	0,055	0,0192	25,3	11,9	6,9	5,7	11
SN	0,0123	0,0086	26,4	12	5,4	4,3	8,1
JGD	0,0225	2,19E-09	27,4	11,2	7,8	5	9
JSS	0,0793	0,0016	27,6	13,1	7,9	4,8	9,4
IAV	0,0005	2,2E-09	25,2	11,9	5,5	5	10,6
DS	0,0187	0,0254	27	12	6,1	6	10,3
AM	0,0220	0,001	23,5	11,1	6,9	5,1	9,8
Média	0,0327	0,0076	26,16	11,95	7,08	5,06	9,45
± DP	±0,0264	±0,0097	1,30	0,53	1,59	0,59	0,78

TFR-TG= taxa fracional de remoção de triglicérides; TFR-EC= taxa fracional de remoção do éster de colesterol; PL= fosfolípidos, TG= triglicérides, EC= éster de colesterol; CL= colesterol livre. Dados expressos em média ± desvio padrão.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO SÍNDROME METABÓLICA.

Nome	Sexo	Idade	IMC	CA	HAS	Tabagismo	Etilismo
JMP	M	50	26	101	S	N	N
OL	M	36	27	99	S	N	N
FLF	M	44	29	100	S	N	N
MTS	M	58	28	95	S	N	N
CO	M	50	29	103	S	N	N
LSJ	M	50	26	106	S	N	N
RM	M	56	29	119	S	N	N
ARM	M	50	29	106	S	N	N
JRB	M	57	29	113	S	N	N
PSC	M	53	29	99	S	N	N
RMS	M	57	29	108	S	N	N
GSS	M	47	28	101	S	N	N
ISA	M	49	29	101	S	N	N
PSC	M	49	29	110	S	N	N
RMS	M	39	28	101	S	N	N
Média		50	28	104			
±DP		± 6	±1.08	±6			

M= masculino;IMC= Índice de Massa Corpórea (Kg/m²);CA= circunferência abdominal (cm);HAS= hipertensão arterial sistêmica; Dados expressos em média ± desvio padrão.

CONCENTRAÇÕES BIOQUÍMICAS DO GRUPO SÍNDROME METABÓLICA.

Nome	GLI	COL	HDL	LDL	TRI	Ac.GL	Uréia	Crea	AST	ALT
JMP	110	255	44	182	146	0,849	40	1	10	13
OL	107	257	42	185	149	1,17	42	1	9	12
FLF	115	239	43	169	239	0,602	40	1,3	11	12
MTS	100	313	46	215	261	0,867	43	1,2	8	12
CO	104	220	40	127	263	0,99	41	0,8	10	11
LSJ	105	241	20	141	266	0,886	45	1	9	12
RM	115	197	30	74	300	0,81	40	1,2	10	14
ARM	100	246	43	168	175	1,05	38	0,8	11	10
JRB	114	299	53	220	129	0,929	42	1,1	12	11
PSC	109	259	26	161	298	0,96	40	1	8	10
RMS	110	231	46	142	216	1,5	45	0,9	11	12
GSS	105	148	30	81	185	0,53	40	1	10	10
ISA	103	208	52	125	153	0,38	41	0,8	11	13
PSC	106	297	32	211	268	0,735	48	0,9	11	12
RMS	101	289	46	168	280	0,708	40	1	10	9
Média	107	247	40	158	222	0,86	42	1	10	11
±DP	±5,2	±43	±9	±44	±60	±0,25	±3	±0	±1	±1

GLI= glicose;COL=colesterol; HDL= lipoproteína de alta densidade;LDL= lipoproteína de densidade baixa;TRI= triglicérides; Ac.GL= ácidos graxos livres; Crea = creatinina; AST= alanina aminotransferase ; ALT= aspartato aminotransferase. Dados expressos em média ± desvio padrão.

RESULTADOS DAS TAXAS FRACIONAIS DE REMOÇÃO (TFR) , DAS TRANSFERÊNCIAS DE LÍPIDES PARA HDL E DIÂMETRO DA PARTÍCULA DO GRUPO SÍNDROME METABÓLICA.

Nome	TFR-TG	TFR-EC	PL%	CL%	TG%	EC%	Diâmetro HDL
JMP	0,027	0,0112	25,1	13,1	6,3	6,1	8,5
OL	0,0312	0,0096	22	12,7	6,4	4,4	9
FLF	0,0310	0,0017	27	12,8	7,4	5,1	11
MTS	0,0210	0,0031	25,1	13	7,7	4,5	10,5
CO	0,0370	0,0084	26	13,1	7,4	5,3	10
LSJ	0,0628	0,0085	27	13,1	6,8	4,5	9,8
RM	0,2270	0,0093	26,1	12	7,1	4,2	9,1
ARM	0,0300	0,0133	26	12,3	7,2	4,7	8,1
JRB	0,0270	0,0002	24,2	12,6	6,8	5,2	9
PSC	0,0161	0,0043	26	11,5	7,2	4,2	9,2
RMS	0,0562	0,0018	25,1	12,4	6,2	5,9	9,8
GSS	0,0603	0,0015	27	11,6	7,8	4,9	9,1
ISA	0,0501	0,0032	25	12,3	6,6	6,3	9,2
PSC	0,0035	0,0005	27	11,6	6,9	4,8	10,9
RMS	0,0031	0,0007	27,3	11	6,6	5,1	8,9
Média ± DP	0,0456 ±0,0535	0,0052 ±0,0044	26,02 ±1,52	12,01 ±1,13	6,99 ±0,47	5,00 ±0,62	9,47 ±0,84

TFR-TG= taxa fracional de remoção de triglicérides; TFR-EC= taxa fracional de remoção do éster de colesterol; PL= fosfolípidos, TG= triglicérides, EC= éster de colesterol; CL= colesterol livre. Dados expressos em média ± desvio padrão.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO CONTROLE.

Nome	Sexo	Idade	IMC	HAS	CA	Tabagismo	Etilismo
DCM	M	50	23	N	70	N	N
TF	M	52	25	N	84	N	N
LLG	M	48	21	N	81	N	N
AB	M	50	24	N	71	N	N
BB	M	76	22	N	85	N	N
DA	M	67	23	N	75	N	N
EN	M	50	22	N	72	N	N
IGC	M	62	23	N	73	N	N
IMF	M	40	24	N	80	N	N
JB S	M	53	25	N	81	N	N
LB	M	51	23	N	75	N	N
BLA	M	67	21	N	85	N	N
MJFC	M	37	25	N	79	N	N
AS	M	49	22	N	76	N	N
Média ±DP		50 ±10	23 ± 1,38		77 ±5		

M= masculino;IMC= Índice de Massa Corpórea (Kg/m^2);CA= circunferência abdominal (cm);HAS= hipertensão arterial sistêmica; Dados expressos em média \pm desvio padrão.

CONCENTRAÇÕES BIOQUÍMICAS DO GRUPO CONTROLE.

Nome	GLI	COL	HDL	LDL	TRI	Ac.GL	Uréia	Crea	AST	ALT
DCM	82	205	56	100	97	0,239	39	0,8	10	11
TF	91	183	46	97	200	0,141	41	1	12	10
LLG	99	174	46	113	73	0,507	38	0,7	11	11
AB	92	205	55	107	66	0,437	42	0,9	8	9
BB	99	184	62	110	60	0,732	39	1,1	9	13
DA	87	205	33	141	155	0,352	37	1,2	10	13
EN	88	189	39	114	179	0,535	42	1	10	9
IGC	87	227	58	105	120	0,282	40	1,8	11	10
IMF	99	206	66	103	186	0,295	38	1,5	8	14
JBS	90	188	43	129	79	0,225	39	1,1	9	12
LB	93	118	52	51	75	0,535	45	0,8	11	11
BLA	82	208	60	102	79	0,239	36	0,7	10	10
MJFC	88	201	44	103	71	0,521	40	0,8	11	9
AS	96	210	60	135	77	0,359	42	0,9	9	15
Média	91	193	51	108	108	0,39	40	1	10	11
±DP	±6,13	±25,63	±9,72	±21,22	±49,97	±0,17	±2	±0	±1	±2

GLI= glicose;COL=colesterol; HDL= lipoproteína de alta densidade;LDL= lipoproteína de densidade baixa;TRI= triglicérides; Ac.GL= ácidos graxos livres; Crea = creatinina; AST= alanina aminotransferase ; ALT= aspartato aminotransferase. Dados expressos em média ± desvio padrão.

RESULTADOS DAS TAXAS FRACIONAIS DE REMOÇÃO (TFR) , DAS TRANSFERÊNCIAS DE LÍPIDES PARA HDL E DIÂMETRO DA PARTÍCULA DO GRUPO SÍNDROME METABÓLICA.

Nome	TFR-TG	TFR-EC	PL%	CL%	TG%	EC%	Diâmetro HDL
DCM	0,0041	0,0028	20,4	10,1	7,5	5,3	9,4
TF	0,0259	0,0145	18,5	11,2	7,9	5,8	8,4
LLG	0,0553	0,0172	21,6	9,8	6,9	4,5	9,8
AB	0,0765	0,0431	22	12	7,1	4,7	9,8
BB	0,0345	0,0176	23,1	10,2	6,8	5,2	8,6
DA	0,0331	0,0153	18,6	10,1	7,4	5	10
EN	0,0314	0,0115	21,1	9,8	7,1	4,9	9
IGC	0,026	0,014	20,3	10,2	7	5,1	11
IMF	0,0383	0,0216	21,3	10,3	6,8	5,2	9,1
JBS	0,0252	0,0133	18,5	9,9	7,1	4,8	9,4
LB	0,0335	0,0106	22,2	11,1	6,5	5	11
BLA	0,0312	0,0057	21,1	10,5	7,4	4,3	9,8
MJFC	0,0264	0,0123	21	9,8	6	5,5	9,9
AS	0,0527	0,0348	20	10,2	6,0	5,2	8,5
Média ± DP	0,0353 ±0,0171	0,0167 ±0,0106	20,69 ±1,42	10,37 ±0,64	7,04 ±0,48	5,04 ±0,39	9,63 ±0,79

TFR-TG= taxa fracional de remoção de triglicérides; TFR-EC= taxa fracional de remoção do éster de colesterol; PL= fosfolípidos, TG= triglicérides, EC= éster de colesterol; CL= colesterol livre. Dados expressos em média ± desvio padrão.