

Transferência de lípidos para a lipoproteína de alta densidade (HDL) em mulheres com diabetes melito tipo 1

Lipid transfer to HDL in women with type 1 diabetes

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa¹, Raul Cavalcante Maranhão¹,
Gilson Soares Feitosa Filho¹, Bernardo Léo Wajchenberg²

RESUMO

Introdução: Os portadores de diabetes melito tipo 1 (DM1) possuem aumentado risco de doença cardiovascular e, ainda assim, podem apresentar perfil lipídico normal. Para esclarecer se os níveis normais de HDL podem ocultar defeitos na função, foram estudados a transferência de lípidos para a HDL em DM1. **Métodos:** Vinte e uma mulheres jovens portadoras de DM1 foram comparadas com 21 mulheres não-diabéticas. Nanoemulsões foram usadas como doadoras de lípidos para HDL: uma marcada com ³H-triglicérides e ¹⁴C-colesterol livre e outra com ³H-éster de colesterol e ¹⁴C-fosfolípidos. Após 1 hora de incubação com amostras de plasma, seguida por precipitação química, o sobrenadante, contendo HDL, teve a radioatividade contada. **Resultados:** Nenhuma diferença foi encontrada nas transferências dos ésteres de colesterol, triglicérides, colesterol livre e fosfolípidos para as HDL. **Conclusão:** A transferência de lípidos para a HDL não está afetada em portadoras de DM1. Isso sugere que a doença não altera a composição de lipoproteínas e a ação de proteínas de transferência. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(1):95-101.

Descritores

Diabetes melito tipo 1; nanopartículas; colesterol HDL; lipoproteínas/metabolismo; controle glicêmico

ABSTRACT

Introduction: People with type 1 diabetes mellitus (T1DM) have an increased risk of cardiovascular disease and may still have a normal lipid profile. In order to clarify whether normal HDL cholesterol levels may conceal defects in HDL function, we have studied the transfer of lipids to HDL in T1DM. **Methods:** Twenty-one young women with T1DM were compared with 21 non-diabetic women. Nanoemulsion preparations were used as lipid donor to HDL: one labeled with ³H-triglycerides and ¹⁴C-free cholesterol and the other with ³H-cholesteryl esters and ¹⁴C-phospholipids. These preparations were incubated with plasma samples for 1h. After chemical precipitation, the supernatant containing HDL was counted for radioactivity. **Results:** No difference in transfer was observed to nanoemulsion HDL from cholesteryl esters, triglycerides, free cholesterol and phospholipids. **Conclusion:** Simultaneous lipid transfer to HDL was not affected in T1DM patients. This suggests that the disease does not alter lipoprotein composition and transfer protein action in such way as to disturb HDL metabolism. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(1):95-101.

Keywords

Type 1 diabetes mellitus; nanoparticles; HDL cholesterol; lipoproteins, lipid metabolism; glycemic control

¹ Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

² InCor, HC-FMUSP; São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência para:

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa
Coordenação de Ensino e Pesquisa
do Hospital Santa Izabel
Praça Conselheiro Almeida
Couto, 500 – Nazaré
40500-410 Salvador, BA
alinafeitosa@yahoo.com.br

Recebido em 24/Jul/2008

Aceito em 17/Nov/2008

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) associa-se frequentemente a alterações nas lipoproteínas plasmáticas. A dislipidemia típica é caracterizada por hipertrigliceridemia, HDL baixo e LDL pequena e densa, entretanto, portadores de diabetes melito tipo 1 (DM1) apresentam-na em menor frequên-

cia que os portadores de diabetes melito tipo 2 (DM2). A maioria dos DM1 tratada intensivamente com insulina cursa com perfil lipídico normal (1), podendo ser encontradas concentrações reduzidas de LDL e elevadas de HDL (2-4). Ainda assim, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte entre DM1. A concentração de HDL

é inversamente associada ao desenvolvimento da aterosclerose (5), entretanto, em mulheres diabéticas, as DCV são a principal causa de morte (6), a despeito de apresentarem concentrações de HDL mais elevadas do que os homens (7). O impacto do diabetes no risco de morte por DCV na mulher é maior que o do homem (8).

Além da existência da relação inversa entre HDL e DCV, alterações no tamanho, na composição e na estrutura das HDL podem comprometer a funcionalidade e interferir com suas propriedades antiaterogênicas (9). A HDL está constantemente sendo remodelada e as transferências de lipídeos são essenciais para o transporte reverso e a esterificação do colesterol (10), importantes passos metabólicos na prevenção da aterosclerose. As transferências de lipídeos entre as classes de lipoproteínas são bidirecionais, mas, frequentemente, resultam depleção ou enriquecimento de dada classe de lipídeos. As transferências dependem das concentrações e da estrutura da lipoproteína doadora e acceptora (11), assim como da ação de proteínas de transferência (12) nomeadas proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) (13) e proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP) (14). A insulina desempenha importante papel na regulação do metabolismo das HDL (15,16), atuando em proteínas de transferência (17) e regulando a produção das HDL (15). Considerando que a fisiopatologia do DM1 é caracterizada por insulino-deficiência e que o tratamento é feito exclusivamente com insulina, alterações no metabolismo das HDL são necessariamente influenciadas pelo requerimento obrigatório deste hormônio.

Informações a respeito de transferência de lipídeos para as HDLs em DM1 são escassas na literatura. Em pacientes DM1 normolipidêmicos que recebem insulino-terapia subcutânea convencional, a transferência de éster de colesterol (CE) da LDL para a HDL foi semelhante a dos controles não-diabéticos, enquanto a transferência de triglicérides (TG) foi maior apenas na subfração HDL₃ (18). Nesse estudo de Ritter e Bagdade, a técnica utilizada foi a de transferência de massa que avalia a composição lipídica da partícula HDL ao fim dos ensaios e estima a transferência a partir da depleção ou do enriquecimento das partículas. Ritter e Bagdade estudaram apenas dois lipídeos – TG e CE – e foi utilizado um inibidor da atividade da lecitina colesterol aciltransferase no plasma dos indivíduos, o que modifica parte da transferência, porquanto impede a esterificação do colesterol livre (CL).

A proteção antiaterogênica conferida pela HDL é mais importante no sexo feminino do que no sexo masculino, efeitos mediados por ações dos estrógenos (19,20). Além disso, a mulher está mais exposta a DCV relacionada ao

diabetes do que o homem (21). Dessa forma, é importante estudar, nessas pacientes, os vários aspectos do metabolismo da HDL, já que está demonstrado que a determinação da concentração plasmática da lipoproteína é insuficiente para avaliar o seu papel protetor. Assim, o presente estudo objetivou avaliar a atividade acceptora de lipídeos da HDL em pacientes DM1. Esse é um importante aspecto do metabolismo da lipoproteína, já que várias funções da HDL estão relacionadas com a transferência de lipídeos (10,22). Na abordagem que foi utilizada, com fundamento em uma nanoemulsão artificial que funciona como doadora de lipídeos, pode quantificar-se, a um só tempo, a transferência de quatro lipídeos – CL, CE, TG e fosfolípidos (FL). Além disso, foi avaliada a associação das transferências com o controle glicêmico e a insulino-terapia em esquema intensivo.

MÉTODOS

PARTICIPANTES DO ESTUDO

Vinte e uma mulheres portadoras de DM1 e 21 controles não-diabéticas não parentes dos casos pareadas para idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC) foram estudadas. Foram considerados critérios de exclusão: dislipidemia (LDL > 130, HDL < 40 ou TG > 150 mg/dL) ou uso de hipolipemiantes, câncer, doenças inflamatórias, uso de imunossupressores ou glicocorticóides, hipotireoidismo não controlado e complicações macro e microvasculares significativas. Essas foram definidas como: retinopatia proliferativa ou não-proliferativa moderada a grave, microalbuminúria acima de 50 mg em 24 horas e neuropatia periférica caracterizada por alteração nos testes de rastreamento (teste do monofilamento de 10 g e teste da percepção da vibração alterado com diapasão 128 Hz) ou eletroneuromiografia compatível, associados à história de lesão não percebida, ulceração ou amputação.

EXAME CLÍNICO

A revisão dos prontuários e a entrevista foram feitas para checar complicações, comorbidades e medicações de cada participante do estudo. Foram mensurados altura, peso, circunferência abdominal, relação cintura-quadril de todas as participantes. O IMC foi calculado dividindo-se o peso pela altura ao quadrado.

ANÁLISES DA BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

Foram coletadas amostras de sangue após 12 horas de jejum para a determinação de lipídeos plasmáticos, apolipoproteínas, glicemia em jejum, hemoglobina glicada e

para realização dos ensaios de transferências de lipídeos. Triglicérides, colesterol total (CT), HDL, VLDL e glicemia foram mensurados por meio do método enzimático colorimétrico automatizado e o colesterol de LDL pelo método cinético automatizado. As concentrações plasmáticas de apoA1 e B foram determinadas pela turbidimetria (Roche/Hitachi – Roche Diagnostics – Mannheim), a hemoglobina glicada, pelo método HPLC, certificado pelo *National Glyco Hemoglobin Standardization Program* (NGSP, Estados Unidos), considerando a porcentagem entre 4,1% e 6,0% como valor normal.

MENSURAÇÃO DO TAMANHO DA HDL

O tamanho da partícula HDL foi medido pelo método do espalhamento de luz, segundo a técnica descrita por Lima e Maranhão (23).

PREPARO DA NANOEMULSÃO LIPÍDICA PARA O ENSAIO DA CAPACIDADE ACEPTORA DAS HDL

A nanoemulsão foi feita de acordo com o procedimento descrito por Ginsburg e Small (24) e modificado por Maranhão e cols. (25). A nanoemulsão foi preparada a partir da mistura lipídica composta de 40 mg de oleato de colesterol, 20 mg de fosfatidilcolina, 1 mg de trioleína e 0,5 de colesterol adquirida da Sigma (Estados Unidos). Os lipídeos radioativos foram adquiridos da *Amersham International* (Amersham, UK) e foram adicionados às misturas lipídicas. Dois tipos de nanoemulsões foram preparadas, uma marcada com ^{14}C -oleato de colesterol e ^3H -colesterol e outra com ^{14}C -fosfatidilcolina e ^3H -trioleína. A emulsificação dos lipídeos por irradiação ultrassônica prolongada em meio aquoso e duas etapas de ultracentrifugação da emulsão com ajustes de densidade por meio da adição de KBr resultaram a nanoemulsão.

Para o ensaio da capacidade da HDL em receber os lipídeos radioativos da nanoemulsão, foram coletadas amostras dos pacientes, após jejum de 12 horas, em tubos contendo 0,15% de Na_2EDTA e o plasma foi obtido após 15 minutos de centrifugação, a 2.500 rpm a 4°C . Tubos teste contendo amostras de plasma (0,2 mL) e 0,05 mL de nanoemulsão marcada com ^{14}C -oleato de colesterol e ^3H -colesterol ou com ^{14}C -fosfatidilcolina e ^3H -trioleína foram colocados em banho agitador e incubados por 60 minutos a 37°C . Depois, 0,25 mL de solução contendo 0,02% de sulfato de dextran (50.000 MW) e 0,3 mol/L de MgCl_2 foi adicionada aos tubos e agitada em vórtex por 30 segundos. As amostras foram posteriormente centrifugadas por 10 minutos a 3.000 rpm e 0,25 mL do sobrenadante contendo

do a fração plasmática da HDL, obtidas e transferidas para frascos com solução cintiladora. A radioatividade presente nas amostras foi determinada em contador Beta (Liquid Scintillation Analyzer, Packard 1600 TR, Palo Alto, CA). A quantificação dos lipídeos transferidos da nanoemulsão para HDL plasmática foi calculada a partir do percentual de lipídeos marcados, doados da nanoemulsão e encontrados na fração da HDL plasmática.

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises foram feitas com o SPSS v.13. Os resultados foram expressos em média e desvio-padrão para variáveis contínuas e valores absolutos e percentuais para variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram comparadas conforme distribuição: se normal pelo teste t de Student e se não-normal pelo teste Mann-Whitney. As associações entre as variáveis contínuas foram avaliadas pelo testes de Pearson ou Spearman (paramétricas e não-paramétricas, respectivamente). Foram consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$, bicaudal.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A Tabela 1 mostra dados clínicos e antropométricos, lipídeos, lipoproteínas plasmáticas, controle glicêmico e dose da insulina subcutânea. As diabéticas apresentavam longa duração da doença ($14,4 \pm 7,2$ anos) e controle glicêmico crônico ruim, com HbA1c de $8,8 \pm 1,3\%$. O perfil lipídico, apolipoproteínas, circunferência abdominal, relação cintura-quadril e idade foram semelhantes. A maioria não fazia atividade física regular (sete [35%] *versus* oito [38%]), o uso de anticoncepcional foi semelhante entre DM1 e controles (sete [32%] *versus* seis [29%]). Duas diabéticas apresentavam hipertensão (9,5%), duas (9,5%) microalbuminúria entre 30 e 50 mg em 24 horas, três (14,3%) retinopatia não-proliferativa leve, três (15,8%) tinham alterações à pesquisa da vibração com diapasão de 128 Hz, nenhuma apresentou alterações ao teste do monofilamento de 10 g. A insulino-terapia em esquema intensivo (3 ou mais doses de insulina ao dia com ajustes de doses feitos com base em, pelo menos, três automonitorizações ao dia) era usada em 100% das DM1. A dose total diária de insulina foi de $0,67 \pm 0,17$ UI/kg.

Tabela 1. Características antropométricas e clínicas, lipídeos e lipoproteínas plasmáticas, tamanho da partícula HDL e variáveis do metabolismo de carboidratos (média e desvio-padrão).

Características	Diabéticas (n = 21)	Não-diabéticas (n = 21)	p
Idade (anos)	27,8 ± 5,6	30,8 ± 6	0,11
HAS (%)	2 (9,5%)	0	0,49
Atividade física*	7 (35%)	8 (38%)	1
Uso de IECA †	4 (20%)	0	0,048
Uso de ACO (%)	7 (32%)	6 (29%)	1
Tabagista	5 (24%)	3 (14%)	0,67
CA (cm)	85,5 ± 9,4	80,2 ± 7,5	0,07
RCQ	0,75 ± 0,05	0,73 ± 0,05	0,21
IMC (kg/m ²)	24 ± 3,7	22,3 ± 2,5	0,18
apoA1 (mg/dL)	158 ± 34	159 ± 28	0,88
apoB (mg/dL)	75 ± 17	82 ± 19	0,25
CT (mg/dL)	174 ± 34	184 ± 28	0,28
LDLc (mg/dL)	87 ± 27	96 ± 27	0,26
HDLc (mg/dL)	71 ± 15	69 ± 16	0,81
VLDLc (mg/dL) †	17 ± 9	19 ± 7	0,37
TG (mg/dL)	81 ± 37	93 ± 34	0,27
HbA1c (%) †	8,8 ± 1,3	5,3 ± 0,4	< 0,001
Glicemia de jejum (mg/dL) †	230 ± 113	71 ± 8	< 0,001
Dose/kg insulina (UI/kg)	0,67 ± 0,17	-	-

† Mann-Whitney ou teste exato de Fisher; *pelo menos 3 vezes por semana em tempo superior a 30 minutos; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IECA = inibidor de enzima conversora de angiotensina; ACO = anticoncepcional oral; CA = circunferência abdominal; RCQ = relação cintura-quadril; IMC = índice de massa corpórea; apoA1 = apolipoproteína A1; apoB = apolipoproteína B; CT = colesterol total; LDLc = LDL colesterol; HDLc = HDL colesterol; VLDLc = VLDL colesterol; TG = triglicérides; HbA1c = hemoglobina glicada A1c.

TAXAS DE TRANSFERÊNCIA DA NANOEMULSÃO PARA AS HDL E TAMANHO DA PARTÍCULA HDL

As taxas de transferência de lipídeos das nanoemulsões para as HDL e o diâmetro médio da partícula HDL foram semelhantes entre diabéticas e controles (Tabela 2). As associações entre as taxas de transferências e o tamanho, lipídeos e apolipoproteínas plasmáticos e controle glicêmico estão na Tabela 3.

Tabela 2. Taxas de transferência de lipídeos da nanoemulsão para as partículas HDL e tamanho (média e desvio-padrão).

Dados	Diabéticas (n = 21)	Não-diabéticas (n = 21)	p
¹⁴ C-éster de colesterol (%)	3,9 ± 1,3	3,7 ± 0,9	0,63
¹⁴ C-fosfatidilcolina (%)	21,5 ± 3,6	21,7 ± 3,5	0,83
³ H-triglicérides (%) †	3,7 ± 2,3	3,6 ± 1,3	0,97
³ H-colesterol (%)	6,8 ± 1,6	6,8 ± 1,5	0,87
Tamanho da HDL (nm)	10,2 ± 1,2	9,7 ± 0,9	0,16

Média ± DP; † Mann-Whitney.

Tabela 3. Correlações entre as transferências de lipídeos da nanoemulsão para as HDL com diâmetro da partícula, controle glicêmico, dose de insulina, lipídeos, apolipoproteínas e IMC.

	%TG	%CL	%CE	%PL
Tamanho da HDL (nm)	0,15	0,10	-0,14	-0,10
Glicemia (mg/dL) †	-0,19	-0,21	-0,18	0,20
HbA1c (%) †	0,11	0,14	0,32	0,01
Insulina (UI/kg)	-0,13	-0,20	-0,03	-0,07
apoA1 (mg/dL)	0,28	0,56**	0,68**	0,25
apoB (mg/dL)	0,43	0,14	0,12	-0,021
CT (mg/dL)	0,47*	0,25	0,32	0,11
LDLc (mg/dL)	0,22	-0,025	-0,09	-0,11
HDLc (mg/dL)	0,21	0,53*	0,64**	0,31
TG (mg/dL)	0,32	0,14	0,42	0,21
IMC (kg/m ²)	0,32	0,61**	0,25	-0,07

† apoA1 = apolipoproteína A1; apoB = apolipoproteína B; CT = colesterol total; LDLc = LDL colesterol; HDLc = HDL colesterol; VLDLc = VLDL colesterol; TG = triglicérides; HbA1c = hemoglobina glicada A1c; IMC = índice de massa corpórea. * < 0,05; ** < 0,01; † Spearman.

DISCUSSÃO

As portadoras de diabetes avaliadas no estudo são jovens, normolipidêmicas, com mau controle glicêmico e não apresentam complicações significativas da doença. Em DM1 sem complicações da doença e intensivamente tratados com insulina, a dislipidemia é incomum, acometendo cerca de 9% desta população (1).

O metabolismo de lipídeos no DM1 é dependente da insulinopenia (26) e variável conforme o grau (27,28) e forma de insulinização (27,29-31).

Na ausência absoluta de insulina, a lipólise está aumentada, provendo o fígado de ácidos graxos livres que, associados à glicose elevada, fornecem o substrato para a formação das VLDL. Essas VLDL acumulam-se por causa da redução da atividade de lipase lipoprotéica (32), resultando a hipertrigliceridemia e a redução de HDL. A utilização de insulina para o tratamento origina espectro variável de alterações no metabolismo lipídico. A administração de insulina por via subcutânea resulta hiperinsulinismo que suprime a lipólise (33), ativa a lipase lipoprotéica (LLP) (32,34) e reduz a glicemia, diminuindo o substrato para a formação de VLDL e aumentando a sua degradação via hidrólise mediada pela LLP. A insulina, ao ativar a PLTP (35) e a LLP, aumenta a HDL (15,35).

A composição da HDL, que envolve lipídeos doados e recebidos entre lipoproteínas, é influenciada pela insulina (28,30,36). A proteína de transferência CETP propicia a troca de ésteres de colesterol das HDL por TG com as partículas contendo apoB (13) e a PLTP medeia a transferência de FL e colesterol entre HDL e a

interconversão das HDL (37). As ações destas proteínas alteram a composição e a estrutura da HDL. A literatura é controversa a respeito da atividade da CETP em DM1. A atividade da CETP pode estar aumentada (38), reduzida (39,40) ou normal (41,42), enquanto a PLTP está aumentada (43).

Em alguns trabalhos foi reportada a transferência no sentido da HDL para lipoproteínas contendo apoB no DM1 (18,28,31). Entretanto, até o momento, apenas um estudo avaliou a transferência no sentido das VLDL e LDL para a HDL, mostrando que não houve diferença na transferência de CE e TG para a fração HDL₂ em comparação com os controles e transferência aumentada de TG apenas para a fração HDL₃ (18). Neste estudo, as HDL foram depletadas em CE.

Na abordagem metodológica adotada no presente estudo, a nanoemulsão lipídica produzida artificialmente e que imita a composição da LDL foi utilizada como partícula doadora de lipídios para a HDL. Essa abordagem tem duas grandes vantagens: uma é a praticidade, já que se evitam os laboriosos procedimentos de marcação radioisotópica e isolamento do plasma das diversas lipoproteínas. Além disso, a nanoemulsão, em contato com o plasma, adquire as diversas apolipoproteínas plasmáticas e fica estruturalmente muito parecida com as lipoproteínas naturais. Usando-a como preparação-padrão única nos ensaios, evitam-se as variáveis inerentes às diferenças composicionais das lipoproteínas doadoras dos lipídios, como as VLDL e as LDL, e assim o ensaio testa, especificamente, a capacidade da HDL do diabético de receber os lipídios, independentemente das variações das lipoproteínas doadoras, como a glicação aumentada que ocorre no diabetes.

No presente estudo, não houve diferença na transferência de lipídios da nanoemulsão para as HDL entre diabéticos e controles. A semelhança das transferências de lipídios do estudo pode se dar na presença predominante da subfração HDL₂ nos diabéticos, visto que, no grupo avaliado, a concentração da HDL estava elevada e o aumento da HDL nos DM1 insulinizados ocorre em virtude do aumento da fração HDL₂ (44).

Por meio do ensaio usando a nanoemulsão como doadora de lipídios, a transferência é avaliada sob o ponto de vista unidirecional. Na direção oposta, o aumento de transferência de lipídios da HDL para as lipoproteínas contendo apoB (36), com a doação de CE das HDL para as VLDL aumenta a proporção TG/CE nas HDL dos diabéticos (28). A depleção de CE no centro das partículas de HDL (18) diminui a concentração de HDL colesterol e apoA1 e pode levar a alteração da estabilidade da HDL (45) e poderia prejudicar a função desta lipoproteína.

A semelhança do diâmetro das partículas HDL entre diabéticas e não-diabéticas encontrada neste estudo não permite afirmar que não haja diferenças de composição e função entre os dois grupos. O tamanho da partícula pode ser similar, porém com função vasodilatadora comprometida (46). Os portadores de DM1 podem ter maior proporção de partículas grandes de HDL e menor de HDL de pequeno tamanho (47) e o aumento da quantidade de HDL de maior diâmetro pode ser explicado, em parte, pela ampliação da atividade da PLTP em diabéticos (43). Entretanto, a metodologia utilizada no presente estudo avalia a média do diâmetro de todas as partículas mensuradas, sem fracionamento de subclasses, e pela dispersão da luz poderia haver diferenças nos tamanhos das subclasses das HDL, que não foram avaliados.

O conjunto de resultados dos participantes deste estudo, no qual não houve diferenças não só do tamanho e dos parâmetros de transferência de lipídios para a HDL, mas também na concentração plasmática do HDL colesterol, não obstante as restrições anteriormente formuladas, sugere-se que não haja, em mulheres jovens com esta doença, alterações acentuadas na composição e na ação das lipoproteínas de transferência. Caso contrário, isso seria refletido nos vários parâmetros aferidos neste estudo. Este resultado é diferente do que se encontra em pacientes com DM2 e em pacientes com síndrome metabólica (dados não publicados). Naqueles casos, em que o mecanismo fisiopatológico reside na resistência à insulina, houve alterações caracterizadas por aumento na transferência de lipídios.

Apesar de a insulina influenciar as proteínas de transferência de lipídios, não foram encontradas associações entre as taxas de transferências de lipídios e as doses de insulina. A ausência desta associação pode ser resultado da absorção variável da insulina subcutânea para a circulação portal (48). A glicemia e a hemoglobina glicada não se associaram às transferências, mas as concentrações da apoA1 e HDLc estiveram positivamente associadas à transferência de CL e CE. O aumento das taxas de transferência relacionado à elevação da concentração de HDLc sugere que tal achado resulte, predominantemente, da lei de ação de massas e não de aumento de atividade da CETP.

Uma questão importante é a de elucidar se ocorrem alterações na transferência de lipídios para a HDL em pacientes com DM1 que desenvolveram DCV. As pacientes que participaram deste estudo eram jovens, e a questão da presença de DCV remete à faixa etária mais elevada, tanto dos casos quanto dos controles. É possível que em idade mais elevada cenário diferente surja, em que a transferência esteja alterada e haja relação entre este fato e o desenvolvimento de complicações cardiovasculares.

Em conclusão, em portadoras de DMI jovens, a capacidade da HDL em receber lipídeos não está alterada em comparação com controles não-diabéticas, mesmo em vigência de controle glicêmico não ideal. Em estudos futuros, seria interessante explorar os efeitos da idade e a relação com DCV sobre este mecanismo.

Agradecimentos: O presente estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

Este artigo é parte da tese de doutorado de Alina Coutinho Rodrigues Feitosa pelo Programa de Pós-graduação em Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Declaração: Os autores declaram não haver conflito de interesses científicos pertinentes.

REFERÊNCIAS

- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
- Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC. Lipoprotein abnormalities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1986;1:1176-8.
- Weis U, Turner B, Gibney J, Watts GF, Burke V, Shaw KM, et al. Long-term predictors of coronary artery disease and mortality in type 1 diabetes. *QJM*. 2001;94:623-30.
- Kahri J, Groop PH, Viberti G, Elliott T, Taskinen MR. Regulation of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in IDDM. *Diabetes*. 1993;42:1281-8.
- Barter PJ, Rye KA. High-density lipoproteins and coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk*. 1994;1:217-21.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health*. 1991;81:1158-62.
- Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2001;18:786-96.
- Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2000;23:962-8.
- Sviridov D, Mukhamedova N, Remaley AT, Chin-Dusting J, Nestel P. Antiatherogenic functionality of high density lipoprotein: how much versus how good. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15:52-62.
- von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:13-27.
- Ferretti G, Bacchetti T, Negre-Salvayre A, Salvayre R, Dousset N, Curatola G. Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis*. 2006;184:1-7.
- Albers JJ, Tollefson JH, Faust RA, Nishide T. Plasma cholesteryl ester and phospholipid transfer proteins and their regulation. *Adv Exp Med Biol*. 1988;243:213-7.
- Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res*. 1993;34:1255-74.
- Tollefson JH, Ravnik S, Albers JJ. Isolation and characterization of a phospholipid transfer protein (LTP-II) from human plasma. *J Lipid Res*. 1988;29:1593-602.
- Golay A, Zech L, Shi MZ, Jeng CY, Chiou YA, Reaven GM, et al. Role of insulin in regulation of high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res*. 1987;28:10-8.
- Durrington PN. Serum high density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus: an analysis of factors which influence its concentration. *Clin Chim Acta*. 1980;104:11-23.
- Taskinen MR. Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3:551-70.
- Ritter MC, Bagdade JD. Changes in high density lipoprotein subfraction lipids during neutral lipid transfer in healthy subjects and in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Lipids*. 1996;31:1-7.
- Sumegova K, Blazicek P, Waczulikova I, Zitnanova I, Durackova Z. Activity of paraoxonase 1 (PON1) and its relationship to markers of lipoprotein oxidation in healthy Slovaks. *Acta Biochim Pol*. 2006;53:783-7.
- Abplanalp W, Scheiber MD, Moon K, Kessel B, Liu JH, Subbiah MT. Evidence for the role of high density lipoproteins in mediating the antioxidant effect of estrogens. *Eur J Endocrinol*. 2000;142:79-83.
- Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 1998;21:1258-65.
- Tall AR, Jiang X, Luo Y, Silver D. 1999 George Lyman Duff memorial lecture: lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1185-8.
- Lima ES, Maranhao RC. Rapid, simple laser-light-scattering method for HDL particle sizing in whole plasma. *Clin Chem*. 2004;50:1086-8.
- Ginsburg GS, Small DM, Atkinson D. Microemulsions of phospholipids and cholesterol esters. Protein-free models of low density lipoprotein. *J Biol Chem*. 1982;257:8216-27.
- Maranhão RC, Cesar TB, Pedroso-Mariani SR, Hirata MH, Mesquita CH. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. *Lipids*. 1993;28:691-6.
- Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res*. 1987;28:613-28.
- Rosenstock J, Vega GL, Raskin P. Effect of intensive diabetes treatment on low-density lipoprotein apolipoprotein B kinetics in type I diabetes. *Diabetes*. 1988;37:393-7.
- Bagdade JD, Dunn FL. Effects of insulin treatment on lipoprotein composition and function in patients with IDDM. *Diabetes*. 1992;41 Suppl 2:107-10.
- Ruotolo G, Parlavecchia M, Taskinen MR, Galimberti G, Zoppo A, Le NA, et al. Normalization of lipoprotein composition by intraperitoneal insulin in IDDM. Role of increased hepatic lipase activity. *Diabetes Care*. 1994;17:6-12.
- Bagdade JD, Dunn FL, Eckel RH, Ritter MC. Intraperitoneal insulin therapy corrects abnormalities in cholesteryl ester transfer and lipoprotein lipase activities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1933-9.
- Bagdade JD, Teuscher AU, Ritter MC, Eckel RH, Robertson RP. Alterations in cholesteryl ester transfer, lipoprotein lipase, and lipoprotein composition after combined pancreas-kidney transplantation. *Diabetes*. 1998;47:113-8.
- Nikkila EA, Huttunen JK, Ehnholm C. Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. Relationship to plasma triglyceride metabolism. *Diabetes*. 1977;26:11-21.
- Durrington PN, Newton RS, Weinstein DB, Steinberg D. Effects of insulin and glucose on very low density lipoprotein triglyceride secretion by cultured rat hepatocytes. *J Clin Invest*. 1982;70:63-73.
- Taskinen MR, Nikkila EA, Nousiainen R, Gordin A. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of human diabetics during insulin deprivation and restoration. *Scand J Clin Lab Invest*. 1981;41:263-8.

35. Huuskonen J, Oikkonen VM, Jauhiainen M, Ehnholm C. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. *Atherosclerosis*. 2001;155:269-81.
36. Bagdade JD, Ritter MC, Subbaiah PV. Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1991;21:161-7.
37. Jiang XC, Zhou HW. Plasma lipid transfer proteins. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:302-8.
38. de Vries R, Kerstens MN, Sluiter WJ, Groen AK, van Tol A, Dullaart RP. Cellular cholesterol efflux to plasma from moderately hypercholesterolaemic type 1 diabetic patients is enhanced, and is unaffected by simvastatin treatment. *Diabetologia*. 2005;48:1105-13.
39. Hayashibe H, Asayama K, Nakane T, Kobayashi K, Amemiya S, Nakazawa S. Decreased activity of plasma cholesteryl ester transfer protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr*. 1999;88:1067-70.
40. Ohta T, Nishiyama S, Nakamura T, Saku K, Maung KK, Matsuda I. Predominance of large low density lipoprotein particles and lower fractional esterification rate of cholesterol in high density lipoprotein in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr*. 1998;157:276-81.
41. Valabhji J, Donovan J, McColl AJ, Schachter M, Richmond W, Elkeles RS. Rates of cholesterol esterification and esterified cholesterol net mass transfer between high-density lipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoproteins in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19:424-8.
42. Medina WL, Nunes VS, Carrilho AJ, Shimabukuru AF, Lottenberg AM, Lottenberg SA, et al. High-density lipoprotein cholesterol esterification and transfer rates to lighter density lipoproteins mediated by cholesteryl ester transfer protein in the fasting and postprandial periods are not altered in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2000;11:264-70.
43. Colhoun HM, Scheek LM, Rubens MB, Van Gent T, Underwood SR, Fuller JH, et al. Lipid transfer protein activities in type 1 diabetic patients without renal failure and nondiabetic control subjects and their association with coronary artery calcification. *Diabetes*. 2001;50:652-9.
44. Mattock MB, Salter AM, Fuller JH, Omer T, Gohari RE, Redmond SD, et al. High density lipoprotein subfractions in insulin-dependent diabetic and normal subjects. *Atherosclerosis*. 1982;45:67-79.
45. Boucher J, Ramsamy TA, Braschi S, Sahoo D, Neville TA, Sparks DL. Apolipoprotein A-II regulates HDL stability and affects hepatic lipase association and activity. *J Lipid Res*. 2004;45:849-58.
46. Persegol L, Foissac M, Lagrost L, Athias A, Gamber P, Verges B, et al. HDL particles from type 1 diabetic patients are unable to reverse the inhibitory effect of oxidised LDL on endothelium-dependent vasorelaxation. *Diabetologia*. 2007;50:2384-7.
47. Colhoun HM, Otvos JD, Rubens MB, Taskinen MR, Underwood SR, Fuller JH. Lipoprotein subclasses and particle sizes and their relationship with coronary artery calcification in men and women with and without type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1949-56.
48. Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care*. 1984;7:188-99.